

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УО «Витебский государственный медицинский университет»



А.И.ЖЕБЕНТЯЕВ

ЛАБОРАТОРНОЕ РУКОВОДСТВО ПО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ

ЧАСТЬ 2

Рекомендовано учебно-методическим объединением
по высшему медицинскому, фармацевтическому образованию
Республики Беларусь в качестве пособия для студентов учреждений
высшего образования, обучающихся по специальности 1-79 01 08 «Фармация»

Витебск 2021

УДК 57(07)
ББК 52.84я7
Ж 44

Р е ц е н з е н т ы:

Кафедра фармацевтической химии УО «Белорусский государственный медицинский университет» (заведующий – кандидат фармацевтических наук, доцент Яранцева Н.Д.);

Талуть И.Е., государственный медицинский судебный эксперт-химик, кандидат химических наук, доцент, Управление Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь по Витебской области.

Жебентяев, А. И.

Ж 44 Лабораторное руководство по токсикологической химии. Часть 2: пособие / А.И. Жебентяев. – Витебск: ВГМУ, 2021 – 175 с.

ISBN 978-985-580-022-5

В пособии к каждому лабораторному занятию дан перечень вопросов, приведены примеры тестовых заданий и ситуационных задач, а также методики выполнения реакций обнаружения и количественного определения изучаемых токсических веществ. В «Приложении» приводятся схемы методов изолирования лекарственных и наркотических веществ, фармакокинетические характеристики токсических веществ и другие справочные данные.

Пособие предназначено для студентов фармацевтического факультета и соответствует действующей учебной программе.

**УДК 57(07)
ББК 52.84я7**

ISBN 978-985-580-022-5

© Жебентяев А.И., 2021
© УО «Витебский государственный
медицинский университет», 2021

*Разница между знанием и
пониманием большая.
Знания постигаются памятью,
понимание – разумом.
(И.П. Бардин)*

ПРЕДИСЛОВИЕ

Токсикологическая химия – фармацевтическая дисциплина, которая занимается изучением свойств ядов и их поведением в организме и трупe человека, разработкой методов изолирования, очистки, обнаружения и количественного определения токсических веществ и их метаболитов в биологическом материале и объектах окружающей среды.

Лабораторные занятия по токсикологической химии на 5 курсе фармацевтического факультета проводятся в соответствии с действующей учебной программой и классификацией токсических веществ по методам изолирования. К основным методам изолирования токсических веществ относятся минерализация, перегонка с водяным паром и извлечение полярными растворителями. На лабораторных занятиях студенты осваивают методики изолирования, обнаружения и количественного определения токсических веществ, являющихся наиболее частой причиной отравлений.

Проведение тестового контроля позволяет определить исходный уровень знаний студентов, после чего они получают допуск к выполнению лабораторных работ.

По теме «Лекарственные и наркотические вещества» студенты выполняют химико-токсикологическое исследование биологического материала с последующим составлением заключения эксперта. Перед выполнением такого исследования студентам предлагается ситуационная задача, при решении которой необходимо правильно составить план химико-токсикологического исследования биологического материала на наличие изучаемых токсических веществ.

Проведение предварительного отбора или «скрининга» токсических веществ основано на применении химического или инструментальных методов. Более совершенным и доступным является скрининг лекарственных и

наркотических веществ на основе ТСХ. Этот метод является экспрессным и высокочувствительным, позволяет выявить из большого круга исследуемых веществ одно или несколько веществ. На двух лабораторных занятиях студенты 5 курса фармацевтического факультета проводят ТСХ-скрининг лекарственных веществ (барбитураты, алкалоиды, синтетические лекарственные вещества слабоосновного и основного характера), выделенных из биологического материала.

На итоговом занятии (коллоквиум) определяется уровень знаний студентов по условиям изолирования, методам обнаружения и количественного определения, метаболизму и токсикологическому значению лекарственных и наркотических веществ.

Одно занятие посвящено изолированию, обнаружению и количественному определению пестицидов.

Устному экзамену по токсикологической химии предшествуют тестирование и экзамен по практическим навыкам, на котором выявляется уровень умений и практических навыков при проведении химико-токсикологического исследования биологического материала.

ПЯТЫЙ КУРС

ДЕВЯТЫЙ СЕМЕСТР



*Точное логическое определение
понятий – главнейшее условие знания.
(Сократ)*

РАЗДЕЛ 1

ВЕЩЕСТВА, ИЗОЛИРУЕМЫЕ ПОЛЯРНЫМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ (ЛЕКАРСТВЕННЫЕ И НАРКОТИЧЕСКИЕ ВЕЩЕСТВА)

ЗАНЯТИЕ № 1. Основные закономерности поведения токсических веществ в организме.

Цель занятия: изучить механизмы всасывания, распределения и выведения токсических веществ, а также общие принципы диагностики острых отравлений;

ВОПРОСЫ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ

1. Токсикокинетика ядов (пути поступления токсических веществ в организм, транспорт, распределение и пути выведения токсических веществ из организма).
2. Виды диагностических мероприятий при острых отравлениях.
3. Основные этапы химико-токсикологического исследования.

ЗАНЯТИЕ № 2. Острые отравления, токсикокинетика чужеродных соединений и основные диагностические мероприятия при острых отравлениях

Цель занятия: выявить уровень знаний студентов по основным закономерностям поведения и метаболизму токсических веществ в организме, общим принципам диагностики острых отравлений.

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

.

1. Характер и причины острых отравлений.
2. Классификация отравлений.
3. Факторы, определяющие развитие острых отравлений.
4. Задачи и разделы клинической токсикологии
5. Пути поступления токсических веществ в организм.
6. Основные виды транспорта токсических веществ через мембрану.

Механизмы повреждения мембран.

7. Распределение токсических веществ в организме. Взаимодействие токсических веществ с рецепторами.

8. Факторы, влияющие на распределение токсических веществ в организме.

9. Метаболизм чужеродных веществ в организме: токсичность метаболитов, фазы метаболизма, классификация метаболических превращений,

ферментативное окисление, ферментативное восстановление, гидролиз, конъюгация метаболитов. Факторы, влияющие на метаболизм.

10. Пути выведения токсических веществ и их метаболитов из организма. Кинетика выведения чужеродных соединений (период полувыведения, почечный клиренс).

11. Виды диагностических мероприятий при острых отравлениях.

12. Особенности клинической диагностики.

13. Лабораторная токсикологическая диагностика.

14. Особенности и схема химико-токсикологического исследования.

ЗАНЯТИЕ №3. Группа веществ, изолируемых полярными растворителями.

Цель занятия: выявить уровень знаний студентов по основным методам изолирования лекарственных веществ кислотного, слабоосновного и основного характера.

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Классификация и токсикологическое значение лекарственных веществ, изолируемых полярными растворителями.

2. Классификация наркотических веществ.

3. Физико-химические свойства и состояние лекарственных веществ кислотного и основного характера в растворах.

4. Особенности определения лекарственных веществ в биологических объектах.

5. Отбор и подготовка проб.

6. Основные этапы изолирования лекарственных веществ при общем и направленном анализе.

7. Качественные и количественные факторы, влияющие на изолирование лекарственных веществ из внутренних органов (твёрдо-жидкостная экстракция).

8. Способы концентрирования лекарственных веществ. Жидкость-жидкостная экстракция.

9. Твёрдофазная экстракция (сорбционное концентрирование). Условия и основные этапы.

10. Общие методы изолирования лекарственных веществ полярными растворителями (методы Стаса-Отто, Драгендорфа, Васильевой, Крамаренко и др.).

Примечание: В «Приложении» приведены: классификация наркотических веществ, биохимический состав крови и мочи, схемы общих методов изолирования лекарственных веществ полярными растворителями.

ЗАНЯТИЕ №4. Изолирование и реакции обнаружения лекарственных веществ кислотного и слабоосновного характера

Цель занятия: освоить методики обнаружения лекарственных веществ кислотного и слабоосновного характера.

ХОД ЗАНЯТИЯ

Контроль исходного уровня знаний

1. Частные методы изолирования барбитуратов.
2. Особенности изолирования производных ксантина.
3. Метаболизм производных барбитуровой кислоты, ксантина и пиразолона.
4. Реакции обнаружения производных барбитуровой кислоты, ксантина и пиразола.
5. Применение инструментальных методов в анализе производных барбитуровой кислоты, ксантина и пиразола.
6. **Тест-контроль** по химико-токсикологическому анализу производных барбитуровой кислоты, ксантина и пиразолона.

Пример тест-контроля: Билет №

- 1) При направленном исследовании биоматериала на производные барбитуровой кислоты следует использовать метод: 1 – Стаса-Отто; 2 – Швайковой, 3 – Васильевой; 4 – Крамаренко; 5 – Валова; 6 – Драгендорфа; 7 – Поповой; 8 – возгонки; 9 – минерализации. Отметить номера правильных ответов.
- 2) Написать структурные формулы фенобарбитала при рН 2, 10, 13.

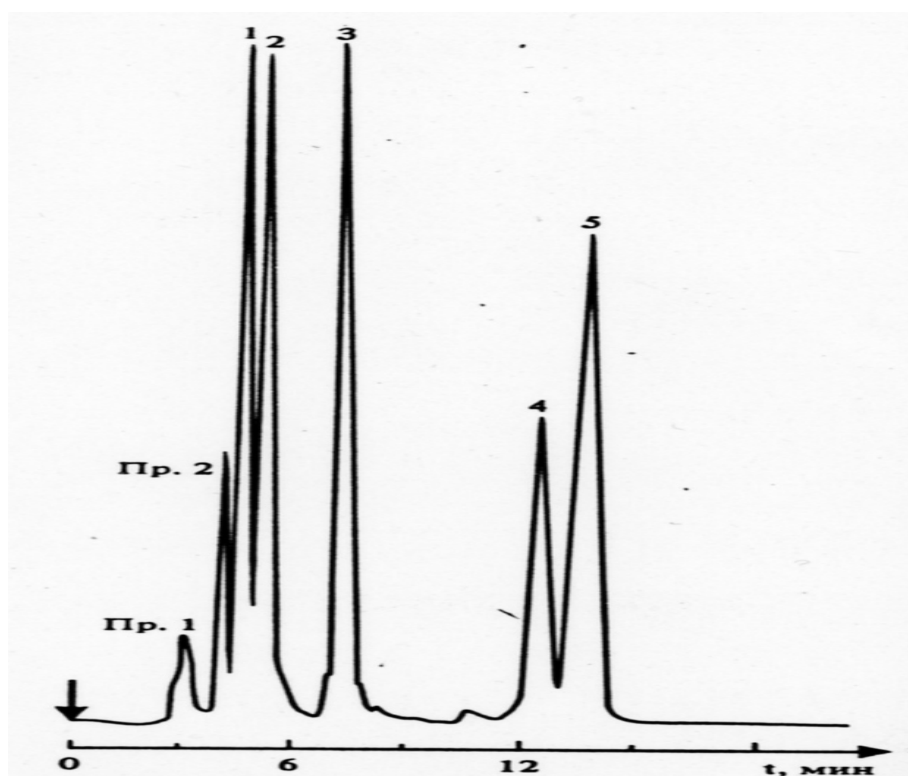


Рис. 1.1. Хроматограмма (ВЭЖХ) смеси барбитала (1), фенобарбитала (2), циклобарбитала (3), барбамила (4) и этаминала натрия (5); пр.1 и пр.2 - неидентифицированные примеси в циклобарбитале.

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

При подготовке к занятию заполнить лабораторный журнал. Для идентификации лекарственных веществ кислотного и слабоосновного характера проводят следующие реакции:

ПРОИЗВОДНЫЕ БАРБИТУРОВОЙ КИСЛОТЫ

<i>Барбитал</i>	<i>Фенобарбитал</i>	<i>Этаминал-натрий</i>	<i>Барбамил</i>	<i>Бутобарбитал</i>
1. Мурексидная реакция; 2. Реакция выделения кислотной формы; 3. Меднопиридиновый реактив				
Хлорцинк-иод	Образование нитрофенил-этилбарбитуровой кислоты	Хлорцинк-иод	Хлорцинкиод	Хлорцинкиод
	Железоиодидная комплексная соль	Железоиодидная комплексная соль	Железоиодидная комплексная соль	Железоиодидная комплексная соль
		Родамин 6Ж	Родамин 6Ж	
			Медноиодидная комплексная соль	Медноиодидная комплексная соль

ПРОИЗВОДНЫЕ КСАНТИНА

<i>Кофеин</i>	<i>Теобромин</i>	<i>Теофиллин</i>
Реактив Драгендорфа	Реактив Драгендорфа	Реактив Драгендорфа
Мурексидная реакция	Мурексидная реакция	Мурексидная реакция
Реактив Нesslerа	Реактив Нesslerа	Диазотированная сульфаниловая кислота

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛА

<i>Антипирин</i>	<i>Метамизол натрия</i>
Реактив Драгендорфа	KIO₃
FeCl₃	FeCl₃
HNO₂	Реактив Миллона
Образование азокрасителя	Хромотроповая кислота (после гидролиза)

Примечание:

1. Реакции, отмеченные жирным шрифтом, выполняются на лабораторном занятии по методикам, приведенным ниже.
2. В «Приложении» представлены структурные формулы некоторых барбитуратов, а также микрофото кристаллов некоторых лекарственных веществ с реагентами.
3. К реактивам группового осаждения алкалоидов, их синтетических аналогов и других органических веществ основного характера (общеалкалоидные осадительные реактивы) относятся: таннин, пикриновая кислота, растворы иода в иодиде калия (реактив Вагнера – 1 г иода. 2 г иодида калия в 50 мл воды; реактив Бушарда – 1,27 г иода, 2 г иодида калия в 100 мл воды), фосфорномолибденовая кислота (реактив Зонненштейна), фосфорновольфрамовая кислота (реактив Шейблера), кремневольфрамовая кислота (реактив Бертрана), раствор иода в иодиде висмута (реактив Драгендорфа), раствор иодида кадмия в иодиде калия (реактив Марме), раствор иодида ртути в иодиде калия (реактив Майера), платинохлороводородная кислота и др.

МЕТОДИКИ ВЫПОЛНЕНИЯ РЕАКЦИЙ ОБНАРУЖЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ КИСЛОТНОГО И СЛАБООСНОВНОГО ХАРАКТЕРА

Аналитические реакции барбитуратов

Реакция образования мурексида:

После выпаривания 3-5 капель анализируемого экстракта к сухому остатку добавляют 3 капли 30% раствора пероксида водорода и 3 капли раствора, содержащего соль Мора и хлорид аммония*. Реакционную смесь перемешивают и выпаривают. Через 5 мин к сухому остатку прибавляют 3 капли 10% раствора аммиака. Наблюдают розовое или красное окрашивание, что указывает на наличие производных барбитуровой кислоты.

* - Раствор, содержащий соль Мора и хлорид аммония, готовят так: 0,1 г соли Мора смешивают с 0,5 мл 25% раствора хлороводородной кислоты и доводят объем раствора водой до 100 мл. Затем 5 мл приготовленного раствора смешивают с 5 г хлорида аммония и разбавляют водой до 100 мл.

Реакция выделения молекулярной формы барбитуратов

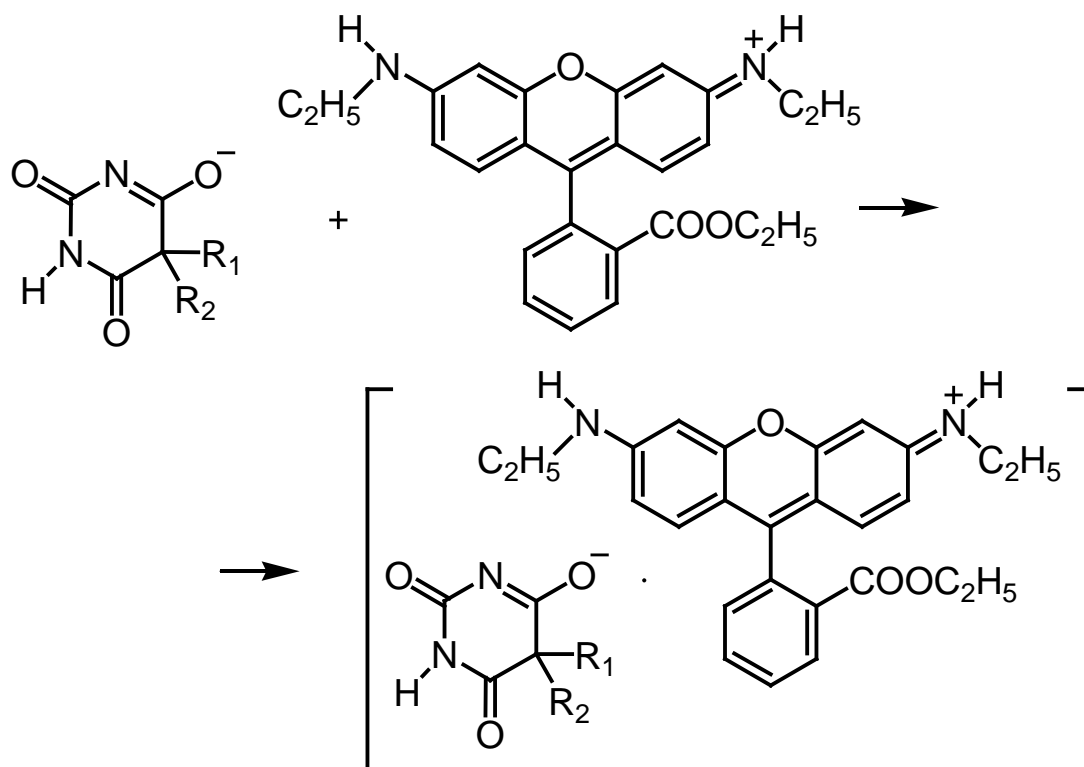
3-5 капель исследуемого раствора выпаривают на предметном стекле при комнатной температуре. К сухому остатку прибавляют ещё каплю исследуемого раствора и выпаривают. Затем сухой остаток растворяют в капле концентрированной серной кислоты, охлаждают и рядом помещают каплю воды. При помощи капилляра соединяют капли и через 10-20 мин наблюдают образование кристаллического осадка. Под микроскопом видны кристаллы, форма которых характерна для каждого барбитурата.

Частные реакции обнаружения барбитуратов

Реакция с реактивом «хлорцинкиод»

3-4 капли исследуемого раствора выпаривают на предметном стекле и к сухому остатку добавляют каплю реактива. Через 10—15 мин образуются кристаллы, форма которых характерна для каждого барбитурата.

Реакция с родамином 6Ж: 3 капли исследуемого раствора помещают в пробирку, прибавляют 5-6 капель 0,1% раствора родиамина 6Ж, 1 мл тетрахлорметана и взбалтывают 1 мин. Появление желтой или оранжево-красной окраски слоя органического растворителя указывает на наличие солей некоторых производных барбитуровой кислоты в исследуемом растворе.



УФ-спектрофотометрическое обнаружение барбитуратов

В зависимости от значения рН раствора производные барбитуровой кислоты (ПБК) могут находиться в неионизированном, однократно ионизированном и двукратно ионизированном состоянии. При ионизации вследствие лактам-лактимной таутомерии в структуре молекул барбитуратов появляются двойные связи, что приводит к батохромному смещению полос поглощения (см. рис. 1.2).

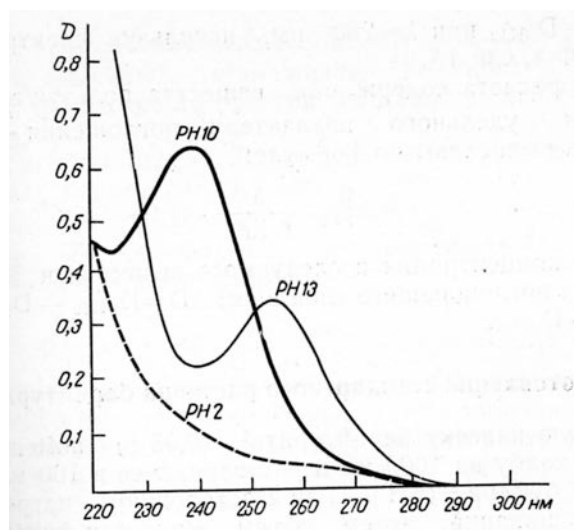


Рис. 1.2. УФ-спектры водного раствора барбитала при различных значениях pH

В кислой среде ($\text{pH} = 2$) барбитураты незначительно поглощают в области ≥ 240 нм, при значении pH 9-10 появляется полоса поглощения при длине волны около 240 нм (лактимная форма барбитуратов); при значениях pH 13-14 – около 260 нм (дилактимная форма барбитуратов).

Методика обнаружения ПБК: в 5 мл дистиллированной воды растворяют сухой остаток, полученный после выпаривания вытяжки из биоматериала. Раствор фильтруют и к фильтрату прибавляют каплю 2 М раствора аммиака (pH 10). Снимают спектр поглощения в области 200-300 нм. В этих условиях барбитал, барбамил, фенобарбитал и некоторые другие ПБК имеют максимум поглощения при 240 нм. При добавлении к этому раствору 2 капель 1 М раствора серной кислоты (pH 2) максимумы ПБК исчезают. Затем к раствору добавляют 2-3 капли 4 М раствора гидроксида натрия (pH 13) и снимают УФ-спектр. Наблюдают появление максимума в области 255-260 нм.

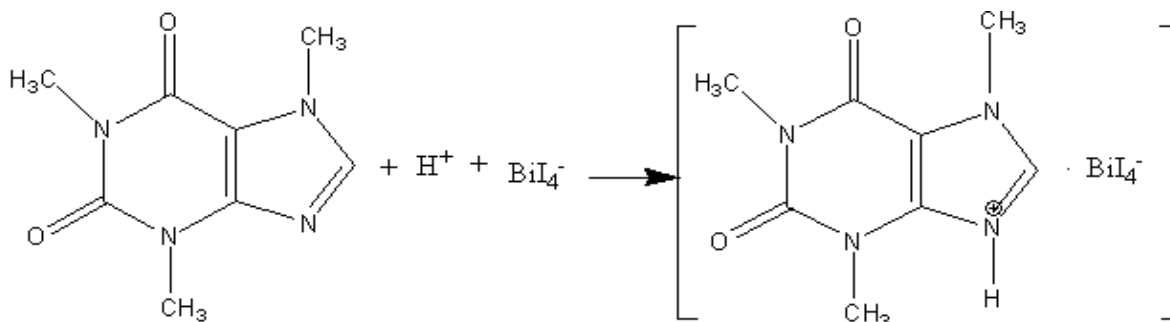
Применение метода ТСХ для обнаружения барбитуратов

Метод тонкослойной хроматографии позволяет не только обнаружить отдельные барбитураты, но и отличить их друг от друга. Разделение обычно проводят в тонком слое силикагеля. На хроматографическую пластинку наносят исследуемое хлороформное извлечение, а рядом на линию старта стандартные растворы исследуемых барбитуратов. Хроматографирование проводят в системе хлороформ – *n*-бутанол – 25% раствор аммиака (70:40:5). Проявление хроматографических пятен осуществляют раствором раствора сульфата ртути (II), затем раствором дифенилкарбазида (окраска от сине-фиолетовой до красно-фиолетовой).

Аналитические реакции производных ксантина

Реакция с реактивом Драгендорфа.

К сухому остатку прибавляют каплю 0,1 М раствора хлороводородной кислоты и каплю реактива Драгендорфа. Через 10-15 мин наблюдают образование характерных игольчатых кристаллов темно-красного цвета.



Мурексидная проба

5-6 капель хлороформного экстракта выпаривают в фарфоровой чашке при комнатной температуре. К полученному сухому остатку прибавляют 2-3 капли концентрированной хлороводородной кислоты и 3-4 кристаллика хлората калия ($KClO_3$). Реакционную смесь перемешивают и выпаривают на водяной бане. Затем к сухому остатку добавляют каплю 2 М раствора аммиака. Появление пурпурно-фиолетовой окраски указывает на наличие производных ксантина в анализируемом растворе.

Обнаружение кофеина с реактивом Несслера

К исследуемому раствору прибавляют реактив Несслера и нагревают в течение 1-2 мин. При наличии кофеина в пробе наблюдают образование красно-бурого осадка.

Аналитические реакции производных пиразола

Антипирин

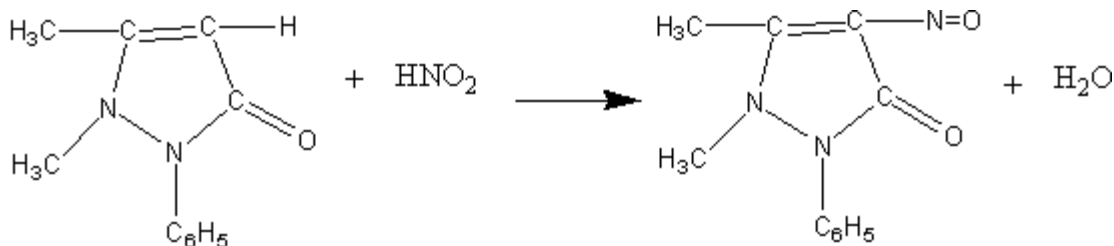
Реакция с реактивом Драгендорфа.

К сухому остатку прибавляют каплю 0,1 М раствора хлороводородной кислоты и каплю реактива Драгендорфа – наблюдают появление оранжевого осадка.

Реакция образования нитрозоантипирина

3-5 мл хлороформного экстракта выпаривают досуха. К полученному сухому остатку прибавляют 3-5 капель воды, 3-4 капли 10% раствора серной кислоты и

3 капли насыщенного раствора нитрита натрия. Наблюдают появление зеленой окраски.



Реакция с хлоридом железа (III).

3-5 капель хлороформного экстракта помещают в фарфоровую чашку и выпаривают. К полученному сухому остатку добавляют каплю 5 %-го раствора хлорида железа (III). Появление кроваво-красной окраски свидетельствует о наличии антипирина в исследуемой пробе.

Метамизол натрия (анальгин)

Реакция с хлоридом железа (III)

На предметное стекло наносят 3 капли исследуемого раствора и упаривают. К сухому остатку прибавляют каплю свежеприготовленного раствора хлорида железа (III). При наличии метамизола натрия в исследуемом растворе наблюдают появление синей окраски, которая переходит в желтую, а затем окраска исчезает.

Реакция с иодатом калия

3-5 капель исследуемого раствора выпаривают на водяной бане. К полученному сухому остатку прибавляют 3-4 капли концентрированной хлороводородной кислоты и 3-4 кристаллика иодата калия – наблюдают появление малиновой окраски.

Реакция с реактивом Миллона

К сухому остатку прибавляют 2-3 капли реактива Миллона и нагревают. При наличии метамизола наблюдают темно-синее окрашивание.

ЗАНЯТИЕ №5. Изолирование и реакции обнаружения лекарственных веществ основного характера

Цель занятия: освоение методик идентификации лекарственных веществ основного характера с помощью характерных химических реакций.

ХОД ЗАНЯТИЯ

Контроль исходного уровня знаний

1. Классификация алкалоидов и синтетических лекарственных веществ основного характера.
2. Частные методы изолирования алкалоидов и синтетических лекарственных веществ основного характера.
3. Очистка вытяжек из биоматериала от примесей.
4. Факторы, влияющие на степень экстракции.
5. Общеалкалоидные осадительные реактивы (ООР), чувствительность реакций с ООР.
6. Подтверждающие методы определения лекарственных веществ.
7. Особенности изолирования морфина и производных фенотиазина.
8. **Письменный тест-контроль** по методам изолирования, обнаружения, количественного определения и метаболизму лекарственных веществ основного характера.

Пример письменного тест-контроля: Билет №

А). Какие утверждения являются верными?(отметить номера таких утверждений)

1. Метаболитом атропина является экгонин.
2. Около 50% введенного в организм атропина выделяется с мочой в неизмененном виде.
3. Основным путем метаболизма эфедрина является гидроксилирование.
4. Атропин, в отличие от морфина, экстрагируется хлороформом из щелочной среды.
5. Героин по кислотнo-основным свойствам относится к амфолитам.
6. Состояние морфина в растворе не зависит от pH.
7. В частном методе Крамаренко очистка алкалоидов проводится ацетоном.

8. В методе Швайковой-Васильевой экстракция лекарственных веществ из кислой среды проводится эфиром.
9. Атропин хуже всасывается в желудке, чем в кишечнике.
- Б). Написать уравнение реакции героина с реактивом Драгендорфа.

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Выполнить реакции качественного обнаружения изучаемых веществ в соответствии с нижеприведенным перечнем.

ХИНИН

1. С общеалкалоидными реактивами; 2. Обнаружение по флуоресценции; 3. Талейохинная проба; 4. Эритрохинная проба.

ПАПАВЕРИН

1. С общеалкалоидными реактивами; 2. С реактивами Марки, Фреде, Манделина, Эрдмана; 3. С раствором хлорида кадмия (МКС).

НОВОКАИН

1. Реакция образования азокрасителя; 2. С реактивом Драгендорфа; 3. Реакция Витали-Морена (оранжево-желтое окрашивание).

НОВОКАИНАМИД

1. С реактивом Драгендорфа; 2. Реакция образования азокрасителя; 3. Реакция Витали-Морена (желто-коричневое окрашивание).

ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНОТИАЗИНА

(АМИНАЗИН, ДИПРАЗИН, ЛЕВОМЕПРОМАЗИН, ТИОРИДАЗИН)

1. С реактивом Драгендорфа; 2. конц. серной (азотной) кислотой; 2. С реактивом Марки; 3. С реактивом Манделина; 4. С реактивом ФПН.

АТРОПИН

1. С общеалкалоидными реактивами (реактивы Бушарда, Драгендорфа, Майера);
2. Реакция Витали-Морена; 3. Реакция с солью Рейнеке; 4. Реакция с пикриновой кислотой; 5. С *p*-диметиламинобензальдегидом.

СКОПОЛАМИН

1. С общеалкалоидными реактивами; 2. Реакция Витали-Морена; 3. Реакция с солью Рейнеке; 4. С золотобромистоводородной кислотой.

КОКАИН

1. С общеалкалоидными реактивами; 2. С перманганатом калия; 3. Реакция образования бензойно-этилового эфира; 4. Изолирование эггонина из биоматериала.

МОРФИН

1. С общеалкалоидными реактивами; 2. С реактивами Марки, Фреде, Эрдмана, Манделина; 3. С хлоридом железа (III); 4. Реакция образования берлинской лазури.

КОДЕИН

1. С общеалкалоидными реактивами; 2. С реактивом Марки; 3. Фотометрическое определение с тропеолином 00.

ГЕРОИН

1. С общеалкалоидными реактивами; 2. С селеновой кислотой в серной кислоте (зеленая окраска); 3. С молибдатом натрия в конц.серной кислоте (фиолет.-зелен.-розов).

ЭФЕДРИН

1. С реактивом Драгендорфа; 2. С сульфатом меди (II) и сероуглеродом; 3. С 2,4-динитрохлорбензолом.

СТРИХНИН

1. С реактивом Драгендорфа; 2. Реакция окисления дихроматом калия в конц. серной кислоте; 3. С реактивом Манделина; 4. Реакция Витали-Морена.

ПРОМЕДОЛ

С общеалкалоидными реактивами; 2. С реактивом Марки.

Примечание: 1. Реакции, отмеченные жирным шрифтом, выполняются на лабораторном занятии по методикам, приведенным ниже.

2. В «Приложении» приводятся фармакологические пробы на атропин, стрихнин и никотин; схемы частных методов изолирования алкалоидов и синтетических лекарственных веществ, оптимальные условия экстракции алкалоидов, чувствительность реакций с ООР.

3. Реактив, содержащий концентрированную серную кислоту и формальдегид, предложил немецкий химик E. Marquis (1895г) и до 1965 г этот реактив применяли под названием «реактив Маркиза». В учебнике М.Д.Швайковой «Судебная химия» (1965г) название этого реактива несколько изменено (реактив Марки).

МЕТОДИКИ ВЫПОЛНЕНИЯ РЕАКЦИЙ ОБНАРУЖЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ОСНОВНОГО ХАРАКТЕРА

Реакции обнаружения хинина.

Реакция с реактивом Драгендорфа

3-4 капли исследуемого раствора выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют каплю 0,1 М HCl и после растворения осадка прибавляют каплю реактива Драгендорфа. Образование оранжевого осадка указывает на наличие веществ основного характера.

Реакция обнаружения хинина по флуоресценции

4-5 капель исследуемого раствора выпаривают в фарфоровой чашке досуха и к сухому остатку прибавляют 4-5 мл 0,05 М раствора серной кислоты. Раствор

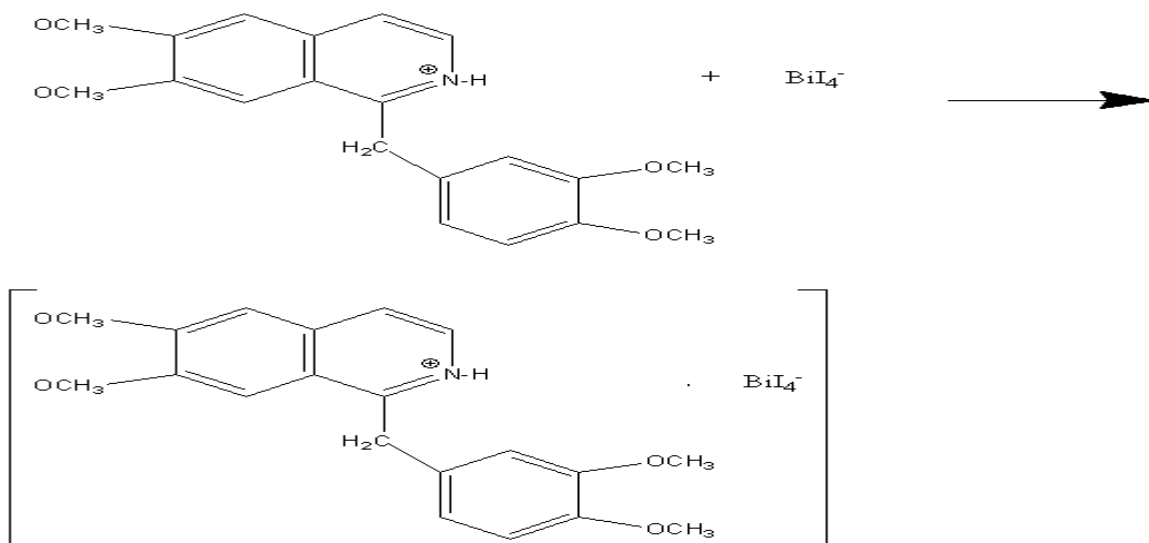
переносят в пробирку и облучают УФ-лучами. При наличии хинина наблюдают голубую флуоресценцию раствора. От прибавления к этому раствору 2-3 капель 0,1 М раствора гидроксида натрия интенсивность голубой флуоресценции ослабевает. При pH~9-10 появляется фиолетовая флуоресценция.

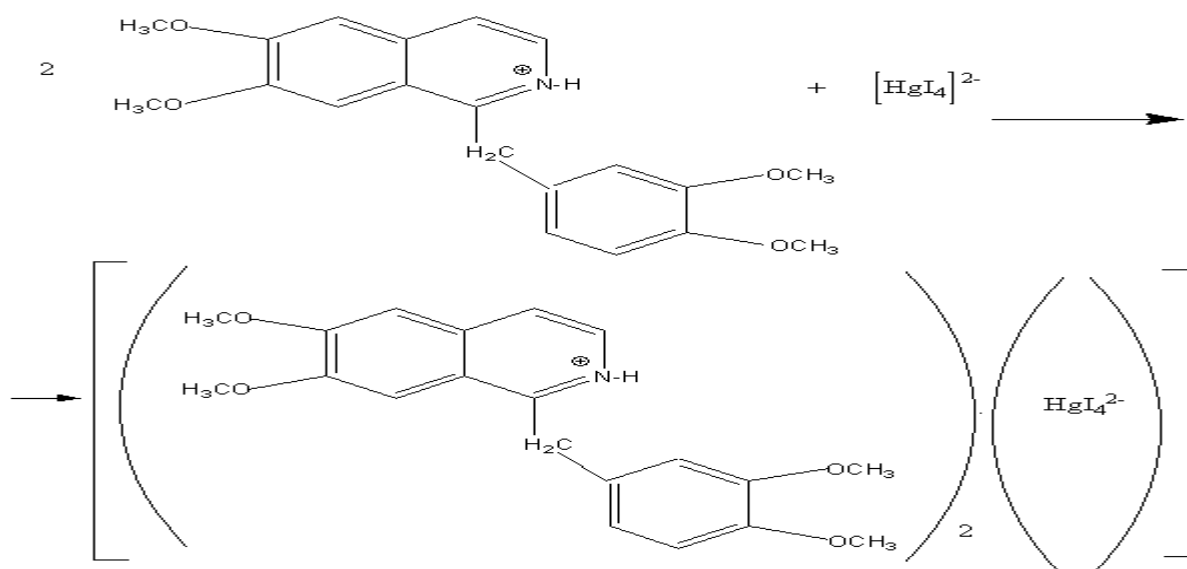
Если к раствору хинина, подкисленному серной кислотой, прибавить несколько капель бромной воды, разбавленной десятикратным объемом воды (до полного гашения флуоресценции), а затем прибавить несколько капель 25 %-го раствора аммиака до щелочной реакции, то появляется желто-зеленая флуоресценция.

Реакции обнаружения папаверина.

Реакции с реактивами Драгендорфа и Майера

3-4 капли исследуемого раствора выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют каплю 0,1 М HCl и каплю реактива Драгендорфа (Майера). Наблюдают образование осадков с характерной формой кристаллов.





Цветные реакции с реактивами Марки, Манделина, Фреде, Эрдмана.

2-3 капли исследуемого раствора выпаривают в фарфоровой чашке досуха. К сухому остатку прибавляют каплю соответствующего реактива – появляется фиолетовая (р. Марки), сине-фиолетовая (р. Манделина), зеленая (р. Фреде), красная (р. Эрдмана) окраска.

Реакция с хлоридом кадмия

2-3 капли исследуемого раствора наносят на предметное стекло и выпаривают досуха. К полученному сухому остатку прибавляют каплю 0,1 М раствора хлороводородной кислоты. Рядом наносят каплю 10 %-го раствора хлорида кадмия, а затем с помощью капилляра или стеклянной палочки соединяют эти растворы. При наличии папаверина наблюдают появление сростков из тонких пластинок, имеющих форму куба.

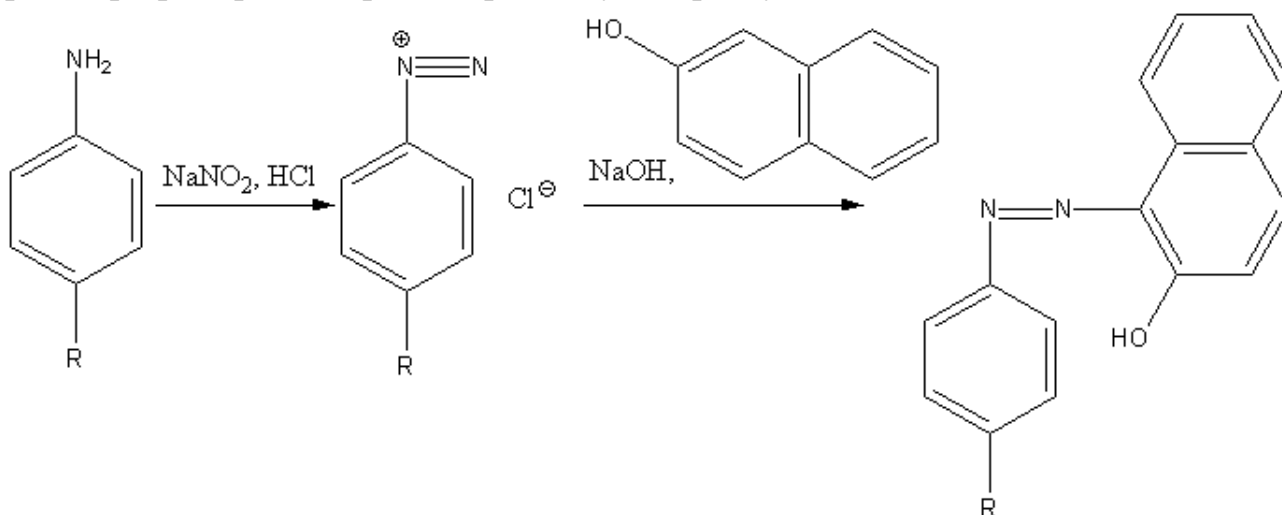
Реакции обнаружения новокаина.

Реакция с реактивом Драгендорфа

2-3 капли исследуемого раствора выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют каплю 0,1 М HCl и после растворения осадка прибавляют каплю реактива Драгендорфа. Наблюдают появление красно-бурого осадка.

Реакция образования азокрасителя

К 0,5 мл исследуемого раствора прибавляют 2-3 капли 1 %-ого раствора хлороводородной кислоты и по каплям 1 %-й раствор нитрита натрия до тех пор, пока иодидкрахмальная бумага не начнет окрашиваться в синий цвет. Через 5 мин к раствору прибавляют 2% раствор гидроксида натрия до pH 9-10, а затем прибавляют щелочной раствор β -нафтола. При наличии новокаина раствор приобретает красно-оранжевую окраску.



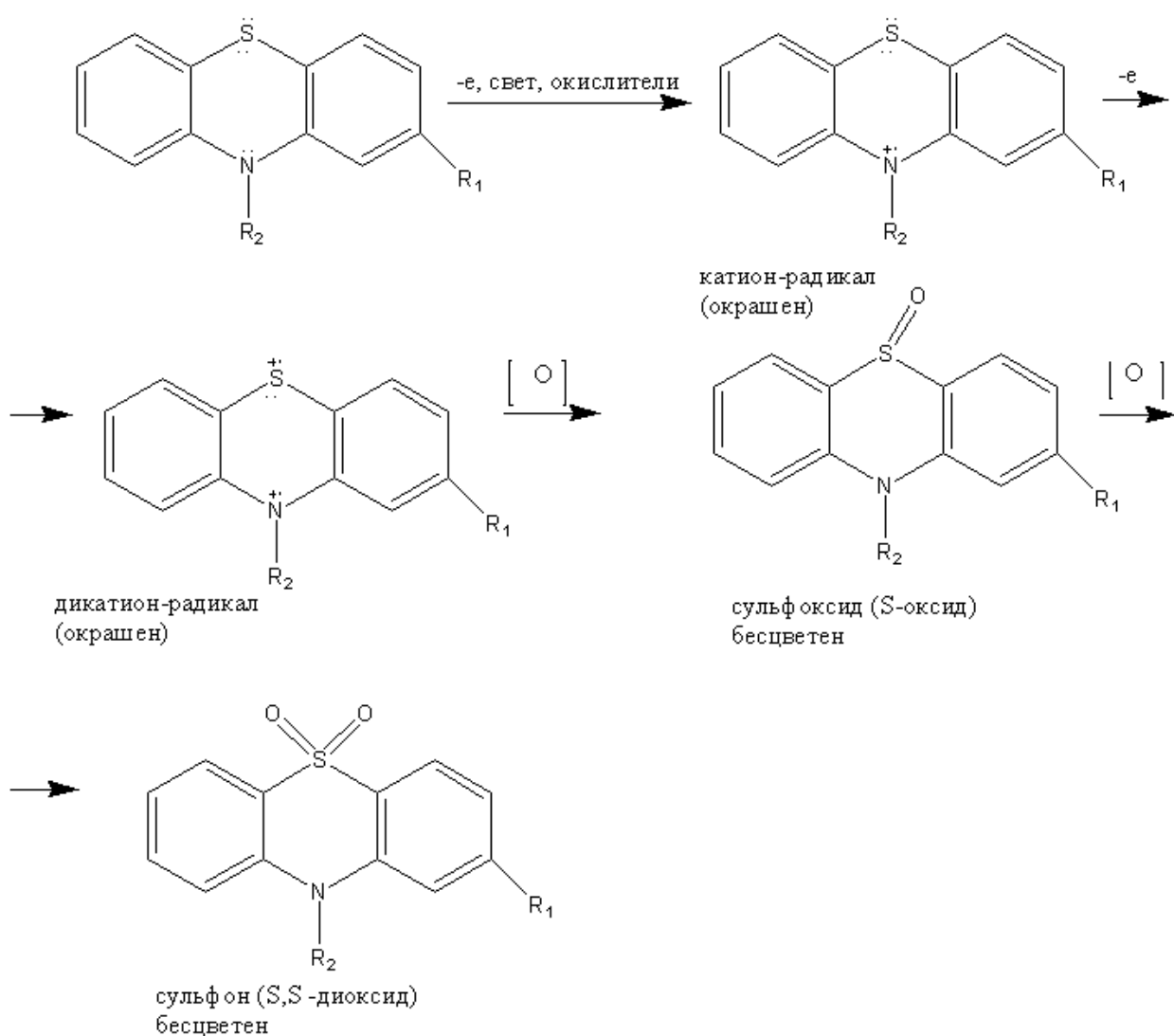
Реакции обнаружения аминазина

Реакция с реактивом Драгендорфа

2-3 капли исследуемого раствора выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют каплю 0,1 М HCl и после растворения осадка прибавляют каплю реактива Драгендорфа. Наблюдают появление красно-бурого осадка.

Реакция с концентрированной серной кислотой

2-3 капли исследуемого раствора выпаривают досуха. К сухому остатку прибавляют каплю концентрированной серной кислоты. Наблюдают появление красного окрашивания раствора.



Реакция с реактивом Марки

К сухому остатку, полученному после выпаривания 2-3 капель исследуемого раствора, прибавляют каплю реактива Марки. При наличии аминазина в исследуемом растворе появляется красная окраска.

Таблица 1.1. Аналитические эффекты реакций окрашивания производных фенотиазина.

Производные фенотиазина	Реактивы						Реакция Витали- Морена
	Конц. HNO ₃	Конц. H ₂ SO ₄	Реактив Марки	FeCl ₃	Реактив Манделина		
Аминазин	Фиолетовая →красная	Красная	Красная	Малиновая	Красная	Красно- фиолетовая	
Дипразин	Красная	Красная	Красная	Сиреневая	Красная		
Левомепромазин	Красная	Фиолетовая	Красно- фиолетовая	Розово- фиолетовая	Красно- фиолетовая	Красная	
Тиоридазин	Голубая	Голубая	Голубая	Голубая	-	Красная	

ЗАНЯТИЕ №6. Изолирование, методы обнаружения, количественного определения и метаболизм производных 1,4-бензодиазепина

Цель занятия: изучить физико-химические свойства, спектральные характеристики и особенности химико-токсикологического анализа производных 1,4-бензодиазепина.

ХОД ЗАНЯТИЯ

Учитывая частые случаи отравления лекарственными средствами, относящимися к группе производных 1,4-бензодиазепина, на занятии необходимо рассмотреть вопросы токсикокинетики и особенности химико-токсикологического анализа производных 1,4-бензодиазепина (методы изолирования, обнаружения и количественного определения производных 1,4-бензодиазепина по продуктам гидролиза и нативному соединению).

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Токсикологическое значение производных 1,4-бензодиазепина.
2. Структура и химические свойства производных 1,4-бензодиазепина.
3. Гидролиз производных 1,4-бензодиазепина.
4. Поведение производных 1,4-бензодиазепина в организме.
5. Метаболизм производных 1,4-бензодиазепина (реакции окисления, восстановления, конъюгации и др.).
6. Химико-токсикологическое исследование на производные 1,4-бензодиазепина (схема исследования, основные этапы анализа по продуктам гидролиза и по нативному соединению).
7. Методы количественного определения производных 1,4-бензодиазепина.
8. Расчет введенной в организм дозы токсического лекарственного вещества по результатам определения вещества в крови.

ПРИМЕЧАНИЕ: Структурные формулы производных 1,4-бензодиазепина и цвет зон поглощения аминобензофенонов приведены в «Приложении».

**Таблица 1.2. Фармакокинетические параметры некоторых производных
1,4-бензодиазепина.**

Лекарственное вещество	Время достижения $C_{\text{макс}}$ в крови, ч	V_d , л/кг	Связывание с белками	$T_{1/2}$, ч	pK_a
Алпразолам	1-2	0,9-1,3	0,65-0,75	6-26	2,4
Хлордiazепоксид	0,5-4	0,3-0,5	0,94	6-27	4,8
Клоназепам	1-3,5	1,5-4,4	0,8	19-60	1,5; 10,5
Диазепам	0,5-1,5	0,7-2,6	0,96	21-37	3,4
Флюразепам	3-5	3,4-5,5	0,97	1-3	1,9; 8,2
Лоразепам	2-5	0,9-1,3	0,8	9-16	1,3; 11,5
Мидазолам	0,2-0,8	1-4	0,96	1-4	6,2
Нитразепам	0,5-4	2-5	0,87	17-48	3,2; 10,8
Оксазепам	1-4	0,7-1,6	0,87-0,94	4-11	1,7; 11,6
Празепам	6	12-14	0,8-0,97	1,3	2,7
Темазепам	2-3	0,8-1	0,97	3-13	1,3
Триазолам	0,75-3	1,1-2,7	0,78	1,8-3,9	1,2; 1,5; 2,2; 6,5

ЗАНЯТИЕ № 7. Решение ситуационных задач по теме: «Лекарственные вещества, изолируемые полярными растворителями»

Цель занятия: при решении ситуационной задачи необходимо правильно провести химико-токсикологическое исследование в зависимости от обстоятельств дела.

ХОД ЗАНЯТИЯ

Каждому студенту предлагается ситуационная задача, при решении которой необходимо правильно выбрать метод изолирования и очистки анализируемого вещества, применить характерные реакции и методы обнаружения, выбрать метод количественного определения.

ПРИМЕРЫ СИТУАЦИОННЫХ ЗАДАЧ

- 1. Найден труп гр. Х, который длительно состоял на учете по поводу употребления наркотиков. Провести исследование внутренних органов и остатков порошка на кодеин.*
- 2. В ванне с водой обнаружен труп женщины 52 лет, рядом найдена конвалюта из-под барбамила. Провести химико-токсикологическое исследование внутренних органов.*
- 3. В больницу доставлен мужчина с признаками отравления тропановыми алкалоидами. Провести химико-токсикологическое исследование промывных вод, мочи и крови.*
- 4. В больницу доставлен гр. Х в коматозном состоянии, наблюдавшийся в психоневрологическом диспансере по поводу шизофрении. Провести химико-токсикологическое исследование промывных вод, крови, мочи на аминазин.*

Примечание: при решении ситуационных задач студенты используют справочные данные, представленные в таблице «Фармакокинетические характеристики некоторых веществ, имеющих токсикологическое значение» - см. Приложение

ЗАНЯТИЕ №8. Изолирование и обнаружение лекарственных веществ кислотного и слабоосновного характера (решение практической задачи)

Цель занятия: провести изолирование и обнаружение лекарственных веществ из биологической жидкости

ХОД ЗАНЯТИЯ

Контроль исходного уровня знаний

1. Методы изолирования лекарственных веществ из биоматериала полярными растворителями.
2. Общие реакции обнаружения барбитуратов.
3. Частные реакции обнаружения барбитуратов.
4. Реакции обнаружения производных ксантина и пиразола.

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Составить схему химико-токсикологического исследования экстрактов из кислого и щелочного растворов. Получить биоматериал у преподавателя. Проверить pH среды (при необходимости подкислить 20% раствором щавелевой кислоты до pH 2-3), перенести в делительную воронку и экстрагировать 5 мл хлороформа. Хлороформный экстракт после расслоения фаз фильтруют через безводный сульфат натрия в сухой флакон с надписью «№ ... –К». Водный остаток в делительной воронке довести 25% раствором аммиака до pH 8,5-9 и экстрагировать 5 мл хлороформа. Хлороформный экстракт поместить в сухой флакон с надписью «№... –Щ».

На этом занятии выполняется анализ экстракта из кислого раствора.

Примечание: в «Приложении» приведены сведения о взаимной растворимости органических растворителей (миксотропная серия растворителей).

ЗАНЯТИЕ №9. Исследование экстракта на лекарственные вещества основного характера (продолжение решения задачи)

Цель занятия: провести анализ экстракта на лекарственные вещества основного характера.

ХОД ЗАНЯТИЯ

На три предметных стекла нанести по 3-4 капли хлороформного экстракта из щелочной среды и выпарить досуха, на сухие остатки нанести по 1 капле 0,1 М раствора HCl и по капле общеалкалоидных осадительных реактивов (раствор иода в иодиде калия, иодида висмута (III) в иодиде калия, фосфорномолибденовой или фосфорновольфрамовой кислоты). Положительные реакции с общеалкалоидными реактивами указывают на необходимость проведения качественных реакций на алкалоиды и синтетические лекарственные вещества основного характера. Реакции на алкалоиды проводятся после удаления хлороформа.

ЗАНЯТИЕ №10. Составление заключения эксперта по результатам определения лекарственных веществ в биологическом материале.

ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ: составление заключения эксперта по результатам анализа биологического материала на наличие лекарственных веществ.

ХОД ЗАНЯТИЯ

Контроль исходного уровня знаний

1. Основные правила оформления результатов химико-токсикологического исследования биоматериала.
2. Изолирование лекарственных веществ из биоматериала при общем и направленном анализе.
3. Схема исследования экстрактов на наличие лекарственных веществ.

Составление заключения эксперта

Заключение эксперта составляется на основании результатов исследования биологического материала на содержание лекарственных веществ кислотного, слабоосновного и основного характера. В «Приложении» имеется образец заключения эксперта.

ЗАНЯТИЕ №11. Лекарственные вещества, изолируемые полярными растворителями (коллоквиум)

Цель занятия: определение уровня знаний по теме «Лекарственные вещества, изолируемые полярными растворителями»

ВОПРОСЫ К КОЛЛОКВИУМУ

1. Классификация и токсикологическое значение лекарственных веществ, изолируемых полярными растворителями.
2. Физико-химические свойства и состояние лекарственных веществ кислотного и основного характера в растворах.
3. Особенности анализа биологических объектов на наличие лекарственных и наркотических веществ.
4. Отбор и подготовка проб.
5. Основные этапы изолирования лекарственных веществ при общем и направленном анализе.
6. Качественные и количественные факторы, влияющие на изолирование лекарственных веществ из внутренних органов (твёрдо-жидкостная экстракция).
7. Способы концентрирования лекарственных веществ. Жидкость-жидкостная экстракция.
8. Сорбционное концентрирование. Условия и основные этапы.
9. Общие методы изолирования лекарственных веществ полярными растворителями (методы Стаса-Отто, Драгендорфа, Васильевой, Крамаренко).
10. Частные методы изолирования лекарственных веществ (методы Швайковой, Поповой, Валова, Саломатина, Крамаренко, Карташова)
11. Особенности изолирования морфина, производных ксантина, фенотиазина.
12. Классификация алкалоидов и синтетических лекарственных веществ основного характера.

13. Общеалкалоидные осадительные реактивы.
14. Подтверждающие методы определения лекарственных веществ.
15. Деление веществ, изолируемых полярными растворителями на две группы. Характеристика групп.
16. Изолирование, обнаружение, метаболизм производных барбитуровой кислоты (барбитал, фенобарбитал, бутобарбитал, этаминал натрий, барбамил), производных ксантина (кофеин, теобромин, теofilлин), производных пиразолона (антипирин, амидопирин, анальгин), производных 1,4-бензодиазепина (элениум, диазепам, нитразепам, оксазепам), производных фенотиазина (аминазин, дипразин, левомепромазин, тиоридазин), производных пиперидина (промедол), производных *p*-аминобензойной кислоты (новокаин, новокаионамид), алкалоидов группы тропана (атропин, скополамин, кокаин), алкалоидов группы фенантренизохинолина (морфин, кодеин, героин – синтетический аналог), алкалоидов группы индола (стрихнин), алкалоидов группы хинолина и бензилизохинолина (хинин, папаверин), производных фенилалкиламина (эфедрин, амфетамин, метамфетамин, эфедрон). Каннабиноиды.

ЗАНЯТИЕ №12. Направленный анализ лекарственных веществ в биологических жидкостях методом ТСХ-скрининга

Цель занятия: освоить метод ТСХ-скрининга группы веществ, наиболее часто являющихся причиной острых отравлений.

ХОД ЗАНЯТИЯ

Контроль исходного уровня знаний (тест-контроль):

Методы выделения лекарственных веществ кислотного, слабоосновного и основного характера из биологических жидкостей. ТСХ-скрининг лекарственных веществ кислотного, слабоосновного и основного характера в общих и частных системах растворителей. Реагенты и способы идентификации анализируемых веществ при ТСХ-скрининге.

ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА

Выделение веществ кислотного, нейтрального и слабоосновного характера из биологических жидкостей

10 мл мочи (крови) подкисляют 10% раствором серной кислоты до pH 2 по универсальной индикаторной бумаге. Задачу помещают в делительную воронку, добавляют 5 мл хлороформа и экстрагируют в течение 3-х минут. Органическую фазу после расслоения эмульсии фильтруют через безводный сульфат натрия в мерную пробирку. Объем полученного экстракта доводят хлороформом до 5 мл. Из них 2 мл (аликвота A_K) используют для качественного анализа, а 3 мл (аликвота B_K) для количественного определения.

Схема ТСХ-скрининга веществ кислотного и слабоосновного характера

Условия исследования:

Пластины «Silufol» – силикагель, закреплённый крахмалом на алюминиевой подложке. Система растворителей – хлороформ-ацетон 9:1. Время насыщения камеры – 20 минут. Высота подъёма фронта растворителей – 10 см.

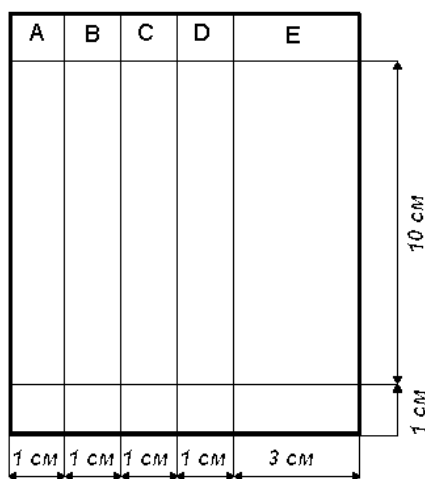
Реагенты для обнаружения:

10% водный раствор $FeCl_3$ – производные пиразола;

5% раствор $HgSO_4$ – производные барбитуровой кислоты (белые пятна на сером фоне);

0,1% раствор дифенилкарбазона (ДФК) в хлороформе – производные барбитуровой кислоты.

Методика исследования:



Полученные при изолировании аликвоты A_K и B_K упаривают в токе воздуха до объема 50-100 мкл. По 1/4 части аликвоты A_K наносят в зоны А и С. Остаток этой аликвоты используют для подтверждающего исследования. В зону В наносят метчик из группы производных пиразолона, в зону D метчики из группы производных барбитуровой кислоты (барбитал обязательно). В зону Е количественно наносят полосой аликвоту B_K . Хроматограмму в зоне Е используют в дальнейшем для количественного

определения.

После хроматографирования пластинку подсушивают и обрабатывают зоны А и В раствором $FeCl_3$. Зоны С, D и Е при этом закрывают стеклом. Пластинку подсушивают и обрабатывают зоны С и D последовательно раствором $HgSO_4$ в серной кислоте и раствором ДФК в хлороформе. Зоны А, В и Е при этом

должны быть закрыты стеклом. После подсушивания снимают копии с пластинки и рассчитывают значения R_f и R_s .

В зоне Е снимают слой сорбента в участках, расположенных на одном уровне с пятнами, проявившимися в зонах А и С и помещают в пенициллиновые флаконы. Флаконы маркируют. На следующем занятии проводят количественное определение обнаруженных веществ.

При необходимости с оставшейся частью аликвоты A_K проводят подтверждающее химическое исследование.

Таблица 1.3.

Значения R_f и R_s (по барбиталу) для веществ кислотного и слабоосновного характера

Соединения	Значения		Результаты проявления	
	R_f	R_s	10% $FeCl_3$	$HgSO_4$ +ДФК
Барбитал		1,0	—	фиолетовое
Фенобарбитал			—	фиолетовое
Антипирин			Оранжевое	—
Циклобарбитал			—	фиолетовое
Ноксирон			—	синее

Выделение веществ основного характера из биологических жидкостей

Выделение веществ основного характера проводится из объекта, подщелоченного 25% раствором аммиака до pH 10, по методике, описанной для веществ кислотного и слабоосновного характера.

Схема ТСХ–скрининга веществ основного характера

Условия исследования:

Пластинки «Сорбфил» – силикагель, закреплённый на полимерной подложке силиказолем. Система растворителей – диоксан:хлороформ:ацетон:25% раствор NH_3 23,5: 22,5:2,5:1,5. Время насыщения камеры – 20 минут. Высота подъёма фронта растворителей – 8 см.

Реагенты для обнаружения: 10% раствор серной кислоты – обнаружение производных фенотиазина, флуоресценция хинина;

Реактив Марки (прокапывание) – фенотиазины (усиление окраски), димедрол, алкалоиды опия;

Реактив Драгендорфа – общий реагент на азотсодержащие вещества основного характера.

Методика исследования

В зоны А и С точками наносят по 1/2 части аликвоты A_0 (методика подготовки пробы аналогична приведенной для веществ кислотного характера). В зону В наносят в точку 1-2 метчика, причём аминазин – обязательно. В зону D наносят полосой аликвоту B_0 . После хроматографирования пластинку подсушивают. Зоны А и В обрабатывают раствором серной кислоты.

Наблюдают окраску и флуоресценцию при 366 нм. Затем обрабатывают зоны А и В реактивом Драгендорфа, а зону С прокапывают реактивом Марки. Отмечают окраску, копируют пластинку и определяют значения R_f и R_s (по аминазину). С зоной D поступают также, как и с зоной E для веществ кислотного характера.

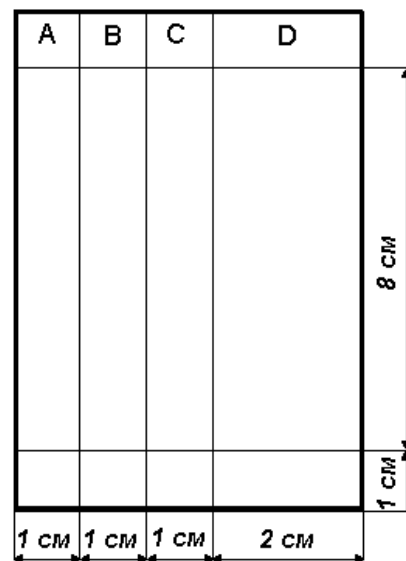


Таблица 1.4.

Значения R_f и R_s (по аминазину) для веществ основного характера

Соединения	Значения		Результаты проявления			
	R_f	R_s	H_2SO_4	УФ 366 нм	р. Марки	$KBiI_4$
Аминазин		1,00	розовое	—	инт.розовое	оранжевое
Амидопирин			—	—	—	оранжевое
Атропин			—	—	—	оранжевое
Димедрол			—	—	жёлтое	оранжевое
Кодеин			—	—	Фиолетовое	оранжевое
Папаверин			—	—	Кр.-фиолет.	оранжевое
Хинин			—	голуб. флуор.		оранжевое
Дипразин			бл.-розов.	—	инт.розов.	оранжевое

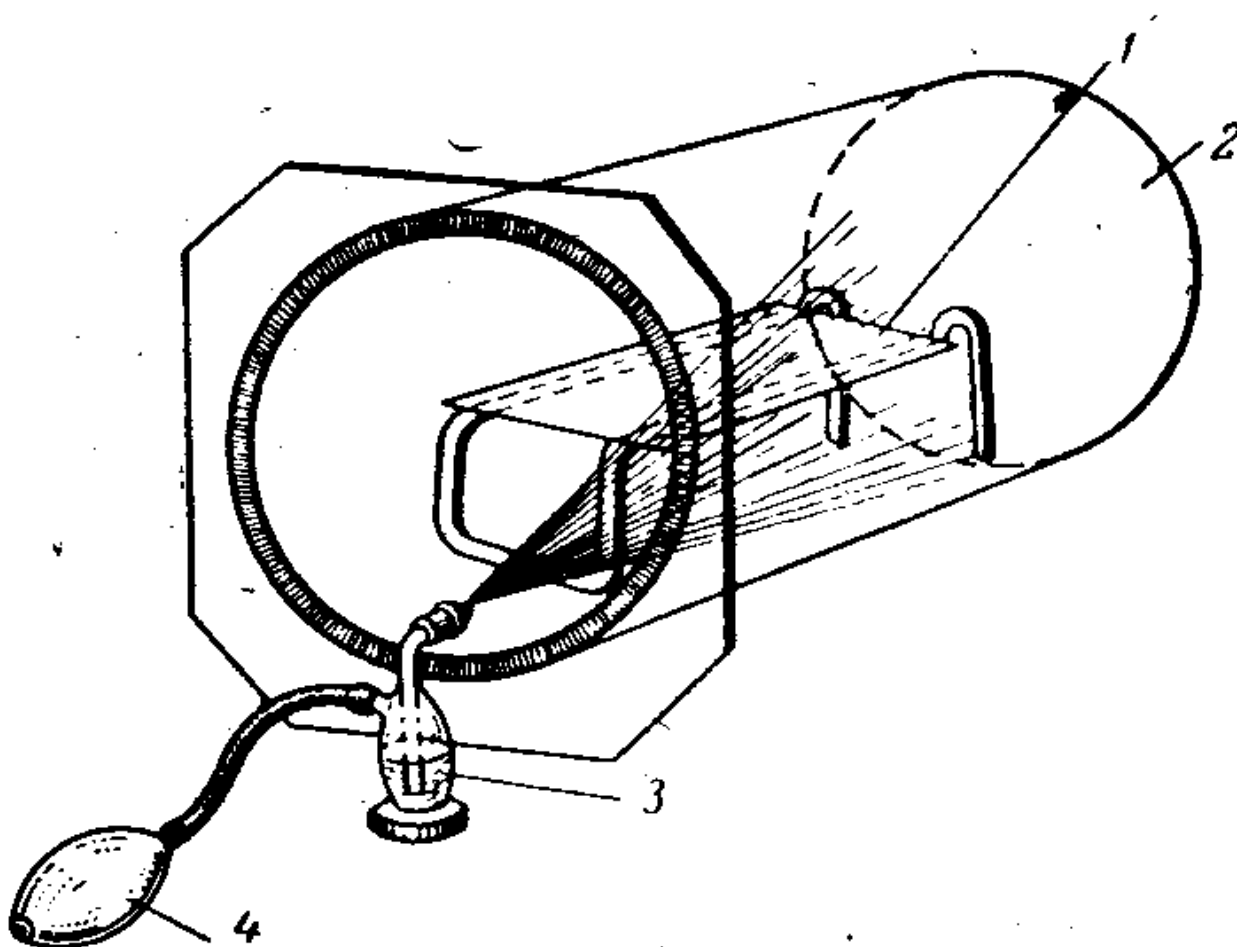


Рис. 1.3. Приспособление для опрыскивания хроматографических пластин реагентами. 1 – столик для пластин; 2 – стеклянная камера; 3 – пульверизатор; 4 – груша для опрыскивания.

Примечание: Сведения об основных реагентах-проявителях и значения коэффициентов подвижности для некоторых токсических веществ кислотного, слабоосновного и основного характера приведены в «Приложении».

ЗАНЯТИЕ №13. Количественное определение лекарственных веществ, изолируемых из биожидкостей экстракцией органическими растворителями

Цель занятия: освоить методики количественного определения веществ, изолируемых из биожидкостей методом экстракции.

ХОД ЗАНЯТИЯ

- **Контроль исходного уровня знаний**

1. Основные требования, предъявляемые к методам количественного определения токсических веществ в биологических жидкостях.

2. Применение инструментальных методов в химико-токсикологическом анализе.

•

- **ЛАБОРАТОРНАЯ РАБОТА**

Фотометрическое определение аминазина в биожидкостях

Методика: в пенициллиновый флакон с анализируемой пробой (слой сорбента, содержащий определяемое вещество; см. занятие №12) прибавляют 10 мл воды очищенной, перемешивают. Фильтруют в мерную колбу вместимостью 25 мл, прибавляют 1 мл 0,1% раствора поливинилового спирта (ПВС), 1 мл 0,07% раствора эозина, 2 мл 0,01 М раствора серной кислоты и доводят водой до метки. Параллельно готовят раствор сравнения, содержащий все реактивы за исключением определяемых соединений.

Для приготовления раствора стандартного образца в мерную колбу вместимостью 25 мл помещают 2 мл стандартного раствора аминазина – 10 мкг/мл, прибавляют вышеуказанные реактивы и доводят водой до метки. Измеряют оптическую плотность раствора на фотометре КФК-3 (см. *Приложения*) при длине волны 540 нм, в кювете с толщиной слоя 2 см относительно раствора сравнения. Концентрацию аминазина в мкг/мл рассчитывают по формуле:

$$C_x = \frac{2 \cdot 10 \cdot A_x \cdot 5}{A_{ст} \cdot 3 \cdot 10} = \frac{A_x \cdot 10}{A_{ст} \cdot 3},$$

где A_X – оптическая плотность анализируемого раствора;

где $A_{СТ}$ – оптическая плотность стандартного раствора.

ПРАВИЛА РАБОТЫ НА ФОТОМЕТРЕ ФОТОЭЛЕКТРИЧЕСКОМ КФК-3

Фотометр фотоэлектрический КФК-3 (фотометр) предназначен для измерения коэффициентов пропускания и оптической плотности прозрачных растворов.

В фотометр входят фотометрический блок (осветитель, монохроматор, кюветное отделение, кюветодержатель, фотометрическое устройство), блок питания, микропроцессорная система.

Спектральный диапазон работы фотометра от 315 до 990 нм. В качестве диспергирующего элемента в фотометре применена дифракционная решетка.

Источник излучения – лампа галогенная КГМ 12-10.

Приемник излучения – фотодиод ФД-288Б.

Микропроцессорная система обеспечивает выполнение семи задач:

НУЛЬ – измерение и учет сигнала при неосвещаемом фотоприемнике;

Г – градуировка фотометра;

П – измерение оптической плотности;

С – измерение концентрации;

А – измерение скорости изменения оптической плотности;

F – ввод коэффициента факторизации.

Принцип действия фотометра основан на сравнении светового потока Φ_0 , прошедшего через растворитель или контрольный раствор, по отношению к которому производится измерение, и светового потока Φ , прошедшего через исследуемый раствор.

Световые потоки Φ_0 и Φ фотоприемником преобразуются в электрические сигналы, которые обрабатываются микроЭВМ фотометра и представляются на цифровом табло в виде коэффициента пропускания, оптической плотности или скорости изменения оптической плотности.

ПОРЯДОК РАБОТЫ

1. ВКЛЮЧЕНИЕ: «Сеть» → «Пуск» - на табло появляется символ «Г» и длина волны.

- Измерение оптической плотности проводят через 30 минут.
Крышка кюветного отделения должна быть открыта.
2. В дальнюю кювету поместить растворитель, в ближнюю – анализируемый раствор.
 3. В световой пучок установить растворитель (рукоятка влево до упора).
 4. Установить длину волны, на которой проводятся измерения оптической плотности раствора. Длина волны высветится на верхнем цифровом табло.
 5. При закрытой крышке кюветного отделения нажать клавишу «Г». На нижнем цифровом табло слева от мигающей запятой высвечивается символ «Г».
 6. Затем нажать клавишу «Е» – справа от мигающей запятой высветится значение «0,000±0,002» - начальный отсчет оптической плотности. Если нажать клавишу «П», то высветится значение «100,0±0,2» (начальный отсчет пропускания).
 7. Перевести рукоятку вправо до упора, при этом в световой пучок вводится кювета с исследуемым раствором. Отсчет на световом табло справа от мигающей запятой соответствует оптической плотности исследуемого раствора.

Флуориметрическое определения хинина в биожидкостях

Методика: в пенициллиновый флакон с анализируемой пробой (см. занятие №12) прибавляют 10,0 мл 0,01 М раствора серной кислоты, встряхивают 5 минут и фильтруют в пенициллиновый флакон. В качестве стандарта используют раствор хинина с концентрацией 1,0 мкг/мл. Измеряют интенсивность флуоресценции анализируемого и стандартного растворов. Концентрацию хинина в мкг/мл в анализируемой биожидкости рассчитывают по формуле:

$$C_x = \frac{10 \cdot I_x \cdot 5}{I_{ст} \cdot 3 \cdot 10} = \frac{I_x \cdot 5}{I_{ст} \cdot 3},$$

где I_x – интенсивность флуоресценции анализируемого раствора;

где $I_{ст}$ – интенсивность флуоресценции стандартного раствора.

Правила работы на флуориметре БИАН – 130

Метод количественного флуоресцентного анализа основан на том, что интенсивность флуоресценции растворов (в некоторых пределах концентраций) прямо пропорциональна концентрации растворенного вещества.

Для возбуждения флуоресценции обычно используют ближнюю ультрафиолетовую область спектра и измеряют возбужденное излучение в видимой области.

Световой поток, создаваемый источником ультрафиолетового излучения, возбуждает флуоресценцию раствора в кювете. Возбужденное излучение воспринимает фотопреобразователь (фотоумножитель), преобразует его в электрический сигнал и усиливает. С фотоумножителя сигнал поступает на вход измерителя, работающего по принципу электронного потенциометра.

Возбуждающий световой поток, создаваемый ртутно-кварцевой лампой, фокусируется с помощью линзы конденсора в центральной части кюветы. Выделение рабочей спектральной области осуществляется при помощи одного из светофильтров из набора первичных светофильтров. Возбужденный световой поток (флуоресценция раствора в кювете) поступает на светочувствительный катод фотоумножителя.

Оптические оси возбуждающего и возбужденного световых потоков взаимно перпендикулярны.

Выделение из возбужденного излучения спектрального участка, наиболее характерного для выбранной методики, производится с помощью одного из светофильтров из набора вторичных светофильтров.

Между источником возбуждения и кюветой и между кюветой и фотоумножителем имеются заслонки, открываемые лишь в момент измерения. Это уменьшает явление «усталости» фотоумножителя и предохраняет растворы от фоторазрушения и нагрева.

Питание преобразователя осуществляется от сети переменного тока через блок питания. Блок питания флуориметра содержит дроссель ртутно-кварцевой лампы и феррорезонансный стабилизатор. Стабилизированное феррорезонансным стабилизатором напряжение служит для питания ультрафиолетового осветителя и блока питания ФЭУ. Ультрафиолетовый осветитель содержит ртутно-кварцевую лампу типа СВД-120А в держателе, резистор для подведения напряжения к электроду поджига и конденсатор для снмжения радиопомех, вызываемых высокочастотным излучением лампы.

Прибор выполнен в виде отдельных блоков: измерителя, флуориметрического преобразователя и блока питания флуориметра. В правой части флуориметрического преобразователя расположены ультрафиолетовый осветитель, кюветодержатель, первичный и вторичный светофильтр. Поворотный кюветодержатель рассчитан на две кюветы.

Порядок работы

1. Подключить прибор к электросети.
2. Поставить тумблер в положение «СЕТЬ» на стабилизаторе.
3. Перевести тумблер измерителя в положение «СЕТЬ», через 30 мин после включения прибор готов к работе.
4. Установите ручкой РЕЖИМ ИЗМЕРИТЕЛЯ стрелку микроамперметра РЕЖИМ ИЗМЕРИТЕЛЯ на 10 мкА.
5. Установить нужные первичный и вторичный светофильтры.
6. Ручкой «УСТАНОВКА НУЛЯ» установить стрелку измерителя на «О» (фоновый раствор, положение «х1»), изменяя ширину щели.
7. Заполнить кювету анализируемым раствором, нажать рукоятку «ОБЛУЧЕНИЕ РАСТВОРА» и записать показание измерителя.

УФ – спектрофотометрическое определение производных барбитуровой кислоты в биожидкостях

Методика: в пенициллиновый флакон с анализируемой пробой (см. занятие №12) прибавляют 10,0 мл воды очищенной. Встряхивают 5 минут. Фильтруют в пенициллиновый флакон. В кювету спектрофотометра с толщиной слоя 1 см помещают фильтрат и добавляют 3 капли 0,2 М раствора серной кислоты. Перемешивают. Измеряют оптическую плотность раствора при 240 нм. В качестве раствора сравнения используют воду очищенную. Затем в кювету с анализируемым раствором прибавляют 3 капли 30% раствора NaOH, перемешивают и измеряют оптическую плотность. В качестве раствора сравнения используют воду очищенную. Аналогично измеряют оптическую плотность стандартного раствора барбитала с концентрацией 10 мкг/мл. Концентрацию барбитурала (мкг/мл) в анализируемой биологической жидкости рассчитывают по формуле:

$$C = \frac{10 \cdot 10 \cdot (A_{X_{\text{щ}}} - A_{X_{\text{к}}}) \cdot 5}{(A_{\text{СТ}_{\text{щ}}} - A_{\text{СТ}_{\text{к}}}) \cdot 3 \cdot 10} = \frac{(A_{X_{\text{щ}}} - A_{X_{\text{к}}}) \cdot 50}{(A_{\text{СТ}_{\text{щ}}} - A_{\text{СТ}_{\text{к}}}) \cdot 3}$$

где $A_{X_{\text{щ}}}$ и $A_{X_{\text{к}}}$ – оптические плотности анализируемого раствора в щелочной и кислой средах;

где $A_{\text{СТ}_{\text{щ}}}$ и $A_{\text{СТ}_{\text{к}}}$ – оптические плотности стандартного раствора в щелочной и кислой средах.

ПРАВИЛА РАБОТЫ НА СПЕКТРОФОТОМЕТРЕ СФ-46

Спектрофотометр СФ-46 предназначен для измерения оптической плотности и коэффициента пропускания растворов в области спектра от 190 до 1100 нм.

В основу работы спектрофотометра СФ-46 положен принцип измерения отношения двух световых потоков: потока, прошедшего через исследуемый образец, и потока, прошедшего через контрольный образец.

Световой пучок из осветителя попадает в монохроматор через входную щель и разлагается дифракционной решеткой в спектр. В монохроматический поток излучения, поступающий из выходной щели в кюветное отделение,

поочередно вводятся контрольный и исследуемый образцы. Излучение, прошедшее через образец, попадает на катод фотоэлемента в приемно-усилительном блоке.

В спектрофотометре СФ-46 используется два источника сплошного спектра: дейтериевая лампа для работы в области спектра от 190 до 350 нм и лампа накаливания для работы в области спектра от 340 до 1100 нм. Смена источников излучения производится в диапазоне от 340 до 350 нм переключением зеркального конденсора посредством рычага.

I. Включение спектрофотометра,

1. Закрыть фотоэлемент, установив рукоятку 15 переключения шторки в положение ЗАКР, и переключателем 7 установить ширину щели 0,15 нм.
2. Нажать кнопку СЕТЬ, после чего должна загореться индикаторная лампа СЕТЬ, и нажать клавишу ПУСК на клавиатуре МПС, после чего должна высветиться запятая на табло МПС.
3. При установке рычага 11 в положение "Н" лампа накаливания загорается сразу после нажатия кнопки СЕТЬ, при установке рычага 114 в положение "Д" дейтериевая лампа загорается автоматически после минутного прогрева.
4. Стабильная работа спектрофотометра обеспечивается через 30 мин после его включения.
5. Выключение спектрофотометра производить нажатием кнопки СЕТЬ.
6. Стабильная работа дейтериевой лампы обеспечивается через 30 мин после её включения.

II. Определение оптической плотности.

1. Включить спектрофотометр.
2. Установить в держатель от одного до трёх исследуемых образцов, в четвёртую позицию держателя может быть установлен контрольный образец. Установить держатель на каретку в кюветном отделении.
3. Установить требуемую длину волны, вращая рукоятку длин волн в сторону увеличения длин волн. Если при этом шкала повернётся на большую величину, то вернуть её назад на 5-10 нм и снова подвести к требуемому делению.
4. Снимать показания следует при плотно закрытой крышке кюветного отделения.

Открывать крышку кюветного отделения следует только при установленной в положение ЗАКР рукоятке переключения шторки.

5. Установить рукоятку 15 в положение ЗАКР.

6. Нажать клавишу "Ш(О)", при этом на фотометрическом табло высветится значение сигнала в вольтах, пропорциональное значению темнового тока фотоэлемента.

7. Установить рукояткой 16 НУЛЬ на фотометрическом табло числовое значение в диапазоне от 0,05 до 0,1. Показание с табло следует снимать, нажимая клавишу "Ш(О)" до появления показания, равного предыдущему или отличающегося от предыдущего не более чем на 0,001. Последнее показание заносится в память МПС и остаётся там до следующего нажатия клавиши "Ш(О)".

8. При непродолжительных измерениях, во время которых величина темнового тока не изменяется, можно не вводить эту величину в память МПС при каждом измерении. В этом случае все последующие измерения, начиная со второго, следует производить, начиная с операции, указанной в п. 9

9. Установить на пути потока излучения контрольный образец, перемещая каретку рукояткой 12. При отсутствии контрольного образца измерение будет производиться относительно воздуха.

10. Установить рукоятку 15 в положение ОТКР.

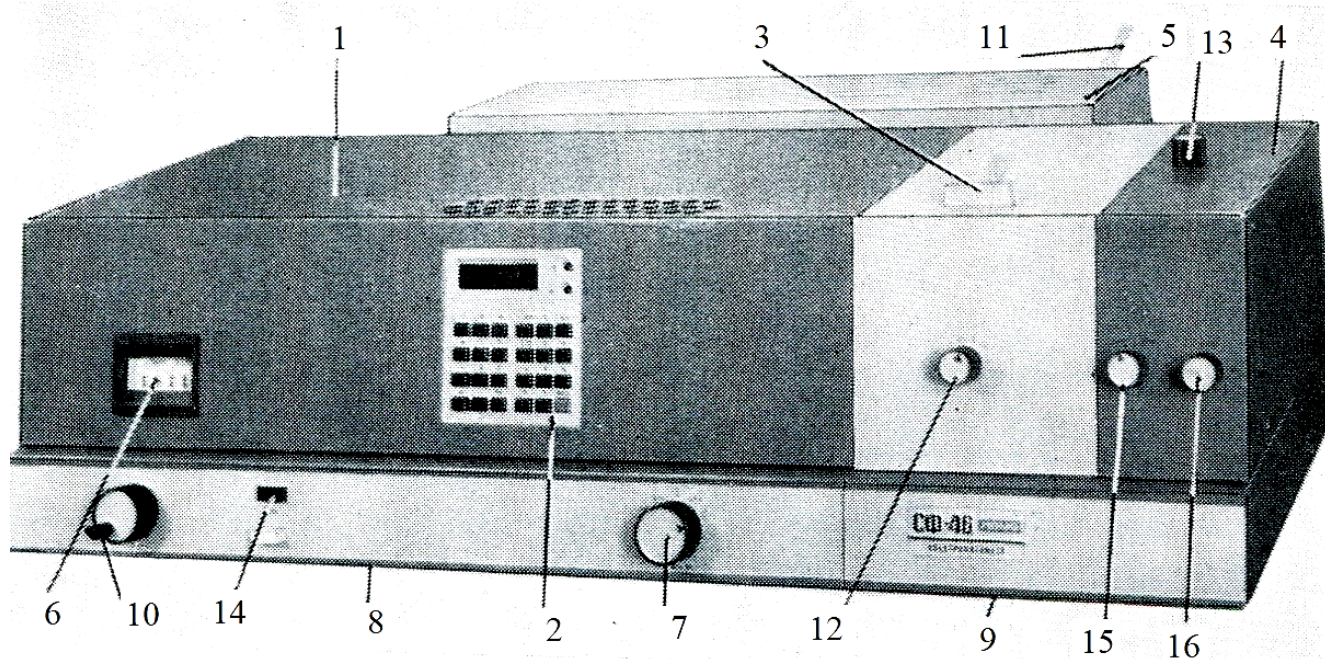
11. Нажать клавишу "К(1)" и снять показание с фотометрического табло. Слева на табло высвечивается индекс "I". Показание должно быть в пределах 0,5 - 5,0. При показании меньше 0,5 следует увеличить ширину щели.

При показании, большем 5,0, на табло высвечивается индекс "II". В этом случае следует уменьшить ширину щели и нажимать клавишу "К(1)" несколько раз до появления показания, равного предыдущему или отличающегося от предыдущего не более чем на 0,001.

12. Нажать клавишу «Д(5)», при этом на фотометрическом табло должно появиться показание $0,000 \pm 0,001$, а слева – индекс "5".

Если показание имеет другое значение, необходимо ещё раз ввести значение сигнала сравнения, нажав клавишу "К(1)".

13. Установить на пути потока излучения измеряемый образец, перемещая каретку рукояткой 12, нажать клавишу Д(5) и снять показание с фотометрического табло.



Спектрофотометр СФ-46

1 – монохроматор; 2 – микропроцессорная система (МПС); 3 – кюветное отделение; 4 – камера с фотоприемниками и усилителем; 5 – осветитель; 6 – отсчетное устройство установки длин волн; 7 – переключатель щели; 8 – основание; 9 – дополнительное основание; 10 – рукоятка установки длин волн; 11 – рычаг смены источников излучения; 12 – рукоятка перемещения каретки с образцами; 13 – рукоятка переключения фотоэлементов; 14 – индикаторная лампа и кнопка «Сеть»; 15 – рукоятка переключения шторки; 16 – рукоятка установки нуля

*Тот, кто ничего не знает,
ни в чем и не сомневается.
(Котгрэйв)*

РАЗДЕЛ 2

ВЕЩЕСТВА, ИЗОЛИРУЕМЫЕ ЭКСТРАКЦИЕЙ ОРГАНИЧЕСКИМИ РАСТВОРИТЕЛЯМИ

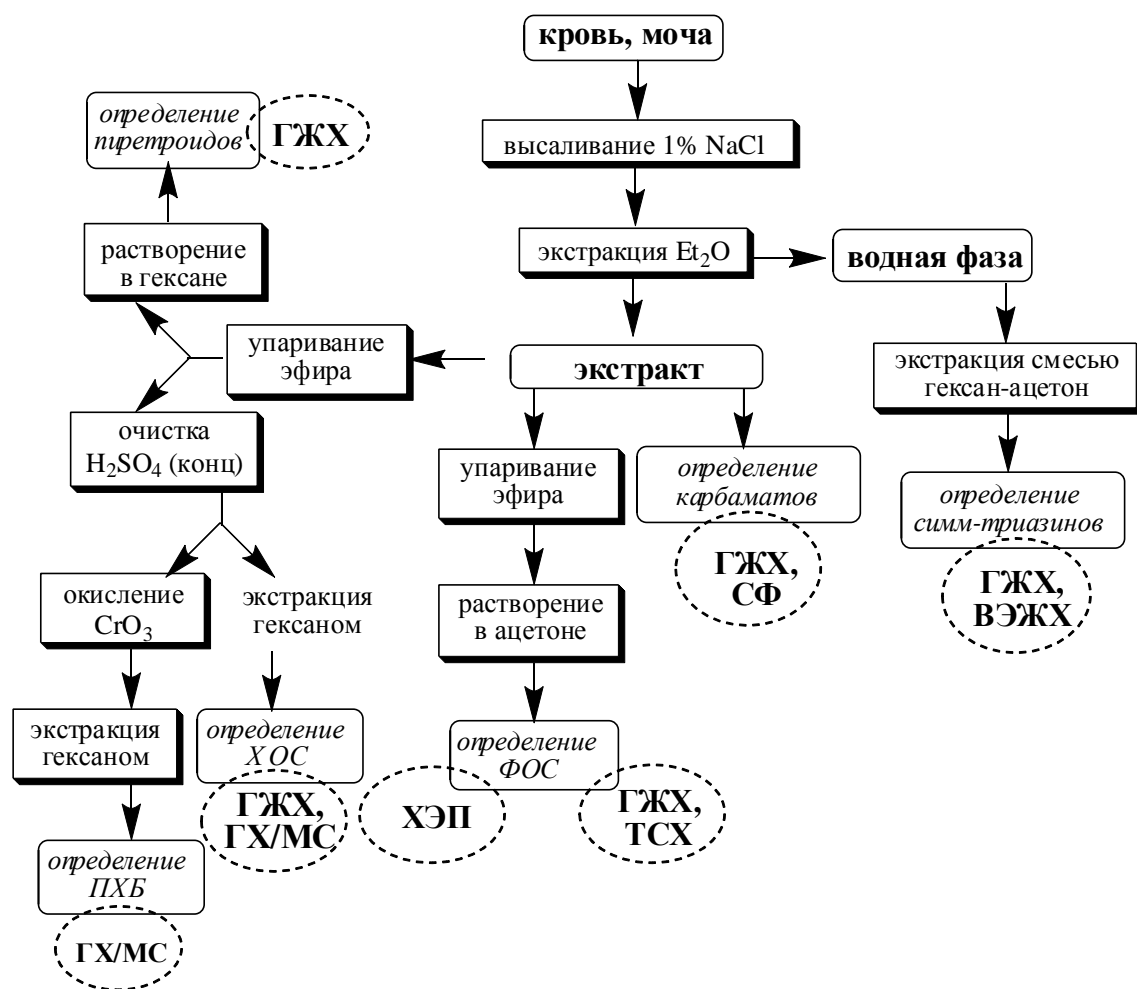
ЗАНЯТИЕ №14. Изолирование, обнаружение, количественное определение и метаболизм пестицидов

Цель занятия: изучить методы химико-токсикологического анализа и основные пути метаболизма некоторых ядохимикатов

ВОПРОСЫ К ЗАНЯТИЮ

1. Общая характеристика и классификации ядохимикатов.
2. Методы изолирования ядохимикатов из секционного материала и биологических жидкостей.
3. Химические методы обнаружения ядохимикатов. Элементный анализ.
4. Использование биохимических методов для анализа ядохимикатов.
5. Экологическое значение хлорсодержащих ядохимикатов (гептахлор, гексахлорциклогексан, полихлорбифенилы).
6. Токсикокинетика и ХТА фосфорсодержащих пестицидов (хлорофос, дихлорофос, карбофос, метафос).
7. Токсикокинетика и ХТА производных карбаминовой кислоты (севин).
8. Химико-токсикологический анализ синтетических пиретроидов.





Скрининг пестицидов

*В учении нельзя останавливаться.
(Сюнь-цзы)*

РАЗДЕЛ 3

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ХИМИКО- ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

ЗАНЯТИЕ №15. Современные методы, применяемые при исследовании биологического материала и объектов окружающей среды

Цель занятия: выявить уровень знаний студентов по современным методам химико-токсикологического анализа.

ХОД ЗАНЯТИЯ

1. Основные методы изолирования токсических веществ из биологических жидкостей.
2. Требования, предъявляемые к методам количественного определения лекарственных и наркотических веществ в биологических жидкостях.
3. Классификация и критическая оценка используемых методов анализа. Чувствительность методов определения некоторых наркотических веществ.
4. Хроматографические методы анализа (ХМС, ВЭЖХ, ГЖХ, ТСХ).
5. Белоксвязывающие методы анализа. Иммунохимические (ИФА, ПФИА) и рецепторные (РРА) методы.
6. Спектрометрические (молекулярно-эмиссионные и молекулярно-абсорбционные) методы обнаружения и количественного определения лекарственных и наркотических веществ.
7. Методы определения экотоксикантов в объектах окружающей среды (показатели качества питьевых и сточных вод, концентрирование микрокомпонентов, определение «металлических» токсикантов и органических веществ).

Примечание: в «Приложении» приведены справочные данные о чувствительности методов определения некоторых наркотических веществ, а также сведения о терапевтических, токсических и летальных концентрациях некоторых лекарственных и химических веществ.



Спектрофлуориметр RF-6000

Спектральный диапазон измерения	200 – 1200 нм
Ширина щели	возбуждение: 1,5; 3; 5; 10; 15 и 20 нм излучение: 1; 3; 5; 10; 15 и 20 нм
Разрешение	излучение: $\pm 1,0$ нм
Погрешность по шкале длин волн	$\pm 1,0$ нм
Чувствительность	сигнал/шум по Рамановскому спектру дистиллированной воды: 350 и больше (пик-пик), 1000 (RMS) длина волны возбуждения: 350 нм спектральная полоса возбуждения и излучения: 5 нм
Скорость сканирования	60 000 нм/мин



Газовый хромато-масс-спектрометр Agilent 5977A Series GC/MSD System

Ионный источник с экстракционной линзой поставляет больше количество ионов в масс-анализатор и повышает доверие к методикам следового анализа
Высокотемпературный квадруполь с золотым покрытием является уникальным во многих отношениях. Кварцевый, гиперболический монолитный масс-фильтр, который может быть нагрет до 200 °С без снижения разрешения и точности масс. При более высоких температурах эксплуатации анализатор быстро создает вакуум и остается чистым, даже при работе со сложными, высококипящими образцами
Трехосевой детектор способствует оптимизации параметра соотношение сигнал:шум благодаря сочетанию эффективного сбора ионов и амплификации трехканальным электронным умножителем и устранению нейтрального шума вдвое внеосевой позиции
Турбомолекулярный насос оптимизирован для работы с легкими газами (гелий, водород)
Автоматическая система ввода пробы оптимизирует производительность лаборатории: может обрабатывать до 50 виал 2 мл



ВЭЖХ Agilent 1200 Infinity

Насос	четырёхканальный низкого давления, с интегрированным блоком дегазации высокого разрешения
Диапазон регулируемых потоков	0,05 – 5 мл/мин при 600 бар 5 – 10 мл/мин при 200 бар
Максимальное давление	600 бар
Принцип ввода образца	дизайн через поток, отсутствие переполнения; автосамплер для виал и для виал совместно микропланшетами
Вкалываемый объем	0,1 – 100 мкл, с шагом в 0,1 мкл, возможно введение большого объема
Размеры колонок	длина: до 300 мм; внутренний диаметр: 0,05 – 8 мм
Температурный диапазон	10 °C ниже окружающей среды до 80 °C с опциональным блоком термостатирования 1290 Infinity до 100 °C
Температурная стабильность	< ± 0,15 °C с опциональным блоком термостатирования 1290 Infinity < ± 0,05 °C
Скорость детектирования	80 Гц для УФ, 74 Гц для флуоресценции, 60 Гц при детектировании рассеяния, более высокая скорость детектирования доступна с детектором 1290 Infinity
Уровень шума в УФ	0,6 мкА/см



ИК-Фурье спектрометр Shimadzu IRAffinity-1S

Интерферометр	Типа Майкельсона с углом падения 30° с электромагнитным приводом и динамической юстировкой герметизированный с автоматическим осушением
Спектральный диапазон	7800–350 см ⁻¹
Разрешение	0,5; 1; 2; 4; 8; 16 см ⁻¹
Соотношение сигнал/шум	> 30000:1 (для KRS-5, 4 см ⁻¹ , 1 мин, 2100 см ⁻¹ , пик к пику)



Сверхвысокоэффективный жидкостный хроматограф Shimadzu Nexera LC-40

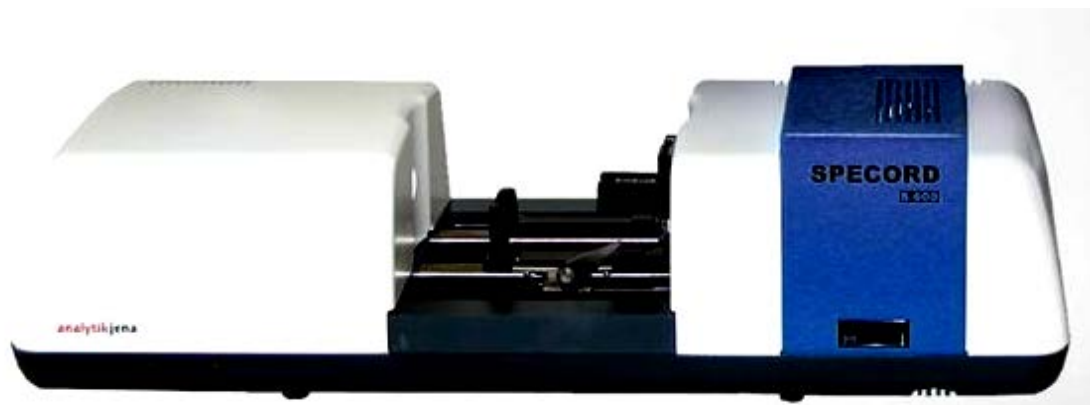
Насос	
Тип насоса	параллельный, двойной, плунжерный
Тип градиента	высокого/ низкого давления
Диапазон скорости потока подвижной фазы	0,0001–10,0000 мл/мин
Максимальное давление	44 МПа
Количество смешиваемых растворителей	2 или 3
Дегазатор	
Количество линий дегазирования	3 и 5
Автодозатор	
Объем пробы	0,1–100 мкл
Пробоподготовка	разбавление, смешивание, добавление реагентов, соинжекция
Количество загружаемых проб	252 флакона по 1,0 мл; 162 флакона по 1,5 мл; 84 флакона по 4 мл; или три 288- или 1152-луночных планшета
Перекрестное загрязнение	≤ 0,0025%
Термостат колонок	
Диапазон контроля температуры	от «комнатная –10 °С» до 100 °С
Вместимость	до 6 колонок 250 мм или 3 колонки от 250 до 300 мм
Детекторы	
Тип детектора	спектрофотометрические, диодная матрица
*Хроматографы серии LC-40 Nexera также могут	

	оснащаться следующими детекторами: – флуориметрическим RF-20A / RF-20Axs; – рефрактометрическим RID-20A; – детектором по светорассеиванию ELSD-LTII; – кондуктометрическим CDD-10A; – диодно-матричным SPD-M30A; – масс-спектрометрическими детекторами LCMS-2020/8040/8045/8050/8060
Диапазон длин волн	190–700 нм
Ширина щели	8 нм
Ячейка	длина пути: 10 мм; объем: 12 мкл; давление: 12 МПа



Система для капиллярного электрофореза Agilent 7100

Температура, °C	5 – 40
Влажность, %	до 80 при 31 °C
Режимы работы	
Постоянное/градиент напряжения, кВ	0...±30
Постоянный/градиент тока, мкА	0 – 300
Постоянная/градиент мощности, кВт	0 – 6
Режимы ввода	
Давление, мбар	-100...100
Электрокинетический, кВ	-30...+30
Кассета с капилляром	
Мин. длина капилляра, см	33
Внешний диаметр капилляра, мкм	365
Автоматический пробоотборник/коллектор	
Емкость, виала	50
Объем виал, мл	0,1; 1; 2
Термостатирование образца, °C	10 – 40
Детектор на диодной матрице	
Диапазон длин волн, нм	190 – 600
Точность установки длины волны, нм	1
Время отклика, с	0,025 – 10
Источник света	дейтериевая лампа высокой яркости
Линейный динамический диапазон	1×10^4 (капилляр 3×50 мм)
Шум базовой линии, ед. погл.	<0,05
Чувствительность, мкМ	1 (4-гидроксиацетофенон, 50 мбар, 5 с)
Количество сигналов	8



Спектрофотометр Specord S600 Analytik Jena

Спектральный диапазон, нм	190 – 1100
Оптическое разрешение, нм	1,6
Точность установки длины волны, нм	0,1
Воспроизводимость установки длины волны, нм	0,05
Фотометрический диапазон, А	0 – 3
Рассеянный свет	200 нм – 0,9 % Т 220 нм – 0,05 % Т 340 нм – 0,05 % Т
Фотометрическая точность, при А=1	0,001
Фотометрическая воспроизводимость, А	0,003
Дрейф нулевой линии, А/час	0,002
Минимальная продолжительность измерительного цикла, мс	12
Источник света	галогеновая и дейтериевая лампы



Иммуноферментный анализатор Evolis Twin Plus

Количество образцов на борту	до 144
Разведение (пробирки/ планшеты)	72 / 192
Размер пробирок (Д/В)	10–16 мм / 50–100 мм
Степень разведения	до 10000 раз
Контроли и калибраторы	16
Количество реагентов	16
Идентификация реагентов	штрих-код
Возможность контроля	серии и срока годности
Проводящие одноразовые наконечники, объем	300 и 1100 мкл, дозირуемый объем 10–1000 мкл, загрузка на борт до 288 шт
Обеспечивают	кондуктометрический и барометрический контроль уровня и наличия сгустка
Образцы (100 мкл/ лунка)	16 мин / планшет
Реагенты (100 мкл/ лунка)	4 мин / планшет
Разведение (в 10 раз)	23 мин / планшет
Воспроизводимость (100 мкл)	< 3%
Точность (100 мкл)	< 5%
Количество камер	3 комнатной температуры, 2 от «комнатная температура + 5 °С» до 50 °С
Точность	1°С
Вошер	8-канальная головка
Типы планшетов	плоскодонные, U- и V-образные
Количество каналов	8
Диапазон ОП	0 – 3,5 ед. ОП
Количество фильтров	до 8
Линейность	1 %
Воспроизводимость	2,5 %
Фотометр	использование одной или двух длин волн



Атомно-абсорбционный спектрометр novAA® 400 P

Спектральный диапазон	185 - 900 нм
Спектральная ширина щели	варьируемая: 0,2 / 0,5 / 0,8 / 1,4 нм
Техника атомизации	пламенная, электротермическая
Пламенный атомизатор	<ul style="list-style-type: none"> – два типа титановых горелок: 50 мм (пламя ацетилен-закись азота / ацетилен-воздух) и 100 мм (пламя ацетилен-воздух) – функция для автоматического очищения головки горелки от нагара – специальные приставки на горелку в виде двухщелевой титановой трубки для определения легколетучих элементов – возможность юстировки горелки для достижения максимальной абсорбции – регулируемый импактор покрытый тефлоном (для работы с растворами HF) – для подачи образца в пламя используется регулируемый распылитель с Pt/Ph капилляром
Электротермический атомизатор	Графитовая печь с поперечным нагревом – трубка нагревается равномерно по всей длине, что уменьшает влияние матричных эффектов и эффектов памяти. Кюветы изготовлены из высокоплотного графита с пиропокрытием, с интегрированной платформой и без нее.
Коррекция фона	Дейтериевая. Супербыстрая коррекция неселективного поглощения (с использованием метода прерывания светового луча) с электрической модуляцией (300 Гц)
Системы безопасности при работе с пламенем	Автоматическое распознавание типа горелки, корректировка угла поворота горелки и высоты оптической оси над насадкой горелки. Контроль таких параметров как

	состав пламени, типы используемых газов, давление газов, изменение давления в распылительной камере и т.д.
Оптическая схема	<ul style="list-style-type: none"> – одно- и двухлучевая оптическая схема. Выбор с помощью программы на усмотрение пользователя – монохроматор Черни-Тернера с различным фокусным расстоянием зеркал (асимметричная схема) – в оптической схеме используются тороидально-сферические зеркала с защитным покрытием – голографическая дифракционная решетка: 54 x 54 мм², 1800 линий/мм
Источник излучения	<ul style="list-style-type: none"> – ЛПК – лампы с полым катодом – турель на 6 ламп с автоматической юстировкой ламп и с функцией предпрогрева лампы в режиме ожидания – наличие двух независимых контуров питания ламп позволяет экономить время при переходе к анализу другого элемента. В результате, становится возможной эксплуатация спектрометра ночью в автоматическом режиме – возможность дополнительной фокусировки для увеличения энергии светового потока – лампы повышенной интенсивности (As, Se, Zn, Cd, Pb, Sb, Te, Tl, P, Ni) (SUPERLAMPS). В этих ЛПК интенсивность излучения повышается путем дополнительного возбуждения – быстрая и эффективная коррекция неселективного поглощения с использованием D2 лампы с полым катодом
Детектор	Стандартный широкодиапазонный фотоумножитель
Ртуть/гидридная система HS 60	<ul style="list-style-type: none"> – для определения Hg, Se, As, а также прочих труднолетучих гидридообразующих компонентов на уровне ppb путем перевода соответствующих компонентов в летучие гидриды восстановлением боргидридом натрия и последующим вводом их в графитовый атомизатор – три режима работы: реакторный режим; проточный режим; режим концентрирования – опционно возможен интегрированный модуль амальгамирования, для понижения величины нижних пределов обнаружения ртути – возможно определение ртути методом «холодного пара».



ИСП-спектрометр Ultima Expert

Пределы обнаружения по основным элементам, мкг/л	Li – 0,5; Na – 0,6; Mg – 0,03; Al – 0,2; Si – 1,3; Cr – 0,2; Mn – 0,05; Fe – 0,2; Ni – 0,3; Cu – 0,2; Zn – 0,2; As – 1,2; Zr – 0,3; Pd – 1,1; Ag – 0,6; Sn – 1,3; Ba – 0,04; W – 2; Os – 0,13; Ir – 2; Pt – 1,3; Au – 0,6; Pb – 1,5; La – 0,6; Eu – 0,15; Gd – 0,8; Th – 1,9; U – 1,4
Спектральный диапазон, нм	120 – 800
Оптическая система	термостабилизированный монохроматор Черни-Тернера
Фокусное расстояние, мм	1000
Переменные щели	входная щель – 10, 20 мкм выходная щель – 15, 80 мкм
Дифракционная решетка - количество штрихов, штр/мм - размер, мм	2400 (голографическая) 110 x 110
Оптическое разрешение - в 1 порядке - во 2 порядке	<5 пм в диапазоне 120-320 нм <11 пм в диапазоне 320-800 нм
Генератор	твердотельный, с водяным охлаждением, 40,68 МГц
Горелка	полностью разборная, корундовый инжектор с внутренним диаметром 3 мм, внешняя и внутренняя трубки стеклянные
Система ввода проб	концентрический распылитель и циклонная камера, 3-х канальный перистальтический насос, смеситель покровного газа
Детектор	HDD система ФЭУ с автоматической подборкой усиления, динамический диапазон – 10 порядков

ЗАНЯТИЕ №16.

ЭКЗАМЕН ПО ПРАКТИЧЕСКИМ НАВЫКАМ.

Цель занятия: определить уровень умений и практических навыков студентов при проведении химико-токсикологического анализа биологических объектов.

Экзаменационные билеты содержат вопросы по лабораторным работам, выполненным студентами при изучении токсикологической химии в течение восьмого и девятого семестров.

Перечень практических навыков по токсикологической химии.

1. Изолирование «летучих» ядов из биологического материала перегонкой с водяным паром.
2. Исследование дистиллята на наличие «летучих» ядов химическим методом.
3. Газохроматографический анализ дистиллята. Обработка хроматограмм.
4. Заключение эксперта (правила оформления).
5. Изолирование лекарственных веществ из биологических жидкостей экстракцией органическими растворителями.
6. Обнаружение лекарственных веществ кислотного и слабоосновного характера.
7. Обнаружение лекарственных веществ основного характера.
8. Обнаружение «металлических» ядов при химико-токсикологическом исследовании.
9. Фотометрическое определение висмута в минерализате.
10. Фотометрическое определение свинца в минерализате.
11. Фотометрическое определение сурьмы в минерализате.
12. ТСХ-скрининг лекарственных веществ кислотного и слабоосновного характера.
13. ТСХ-скрининг лекарственных средств основного характера.
14. Флуориметрическое определение хинина в биологических жидкостях.
15. УФ-спектрофотометрическое определение барбитуратов в биологических жидкостях.
16. Фотометрическое определение аминазина в крови.

17. Лабораторная диагностика острых отравлений оксидом углерода (II).
Обнаружение монооксида углерода в крови химическим и
спектрофотометрическим методами.
18. Количественное определение карбоксигемоглобина
спектрофотометрическим методом.

ВОПРОСЫ К ЭКЗАМЕНУ
ПО ДИСЦИПЛИНЕ «ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ»
для студентов 5 курса фармацевтического факультета
дневной формы получения высшего образования:

1. Предмет, задачи и основные разделы токсикологической химии.
2. Возникновение и развитие токсикологической химии.
3. Государственные медицинские судебные эксперты-химики, их права и обязанности.
4. Организация судебно-химической экспертизы в Республике Беларусь.
5. Особенности химико-токсикологического анализа. Методы токсикологической химии.
6. Правила консервирования и проведения наружного осмотра вещественных доказательств.
7. Общие правила судебно-химического исследования.
8. Основания для проведения судебно-химических экспертиз.
9. Классификация ядов и отравлений.
10. Наркомания и токсикомания.
11. Характер и причины острых отравлений. Факторы, влияющие на развитие отравлений.
12. Клиническая токсикология, задачи и разделы.
13. Правила оформления заключения эксперта.
14. Пути поступления токсических веществ в организм.
15. Основные виды транспорта токсических веществ через мембрану. Механизмы повреждения мембран.
16. Распределение токсических веществ в организме. Взаимодействие токсических веществ с рецепторами.
17. Токсичность метаболитов. Фазы метаболизма.
18. Классификация метаболических превращений. Основные места метаболизма чужеродных соединений.
19. Основные пути метаболизма чужеродных соединений.

20. Реакции биосинтеза (конъюгации).
21. Пути выведения токсических веществ из организма.
22. Виды диагностических мероприятий при острых отравлениях.
23. Особенности клинической диагностики.
24. Лабораторная токсикологическая диагностика.
25. Основные этапы химико-токсикологического исследования.
26. Классификация основных методов детоксикации организма.
27. Методы усиления естественной детоксикации.
28. Методы искусственной детоксикации.
29. Методы антидотной детоксикации.
30. Классификации методов изолирования «металлических» ядов.
31. Обосновать необходимость проведения минерализации.
32. Общие методы минерализации биоматериала, деструкция биоматериала.
33. Минерализация серной и азотной кислотами.
34. Минерализация серной, азотной и хлорной кислотами.
35. Частные методы минерализации. Изолирование ртути.
36. Методы сухой минерализации.
37. Методы удаления окислителей из минерализата.
38. Методы качественного анализа минерализата.
39. Схема дробного анализа минерализата.
40. Классификации методов количественного определения «металлических» ядов.
41. Применение методов молекулярной спектроскопии в анализе минерализата.
42. Применение методов атомной спектроскопии в анализе минерализата.
43. Способы устранения мешающего влияния посторонних веществ при определении «металлических» ядов.
44. Применение органических реагентов для обнаружения и количественного определения «металлических» ядов.

45. Использование маскирующих веществ при определении «металлических» ядов.
46. Изолирование, анализ и токсикологическое значение соединений ртути, свинца, бария, марганца, хрома, серебра, меди, сурьмы, мышьяка, висмута, цинка, кадмия, таллия.
47. Изолирование, анализ и токсикологическое значение этилмеркурхлорида и ТЭС.
48. Классификация «летучих» токсикантов.
49. Общие и частные методы изолирования «летучих» токсикантов.
50. Условия изолирования веществ перегонкой с водяным паром.
51. Особенности изолирования синильной и уксусной кислот, этиленгликоля, метанола.
52. Схема исследования дистиллятов на наличие «летучих» токсикантов.
53. Внутригрупповая идентификация алкилгалогенидов.
54. Методы обнаружения и количественного определения синильной и уксусной кислот, метанола, этанола, бутилового и изоамилового спиртов, ацетона, фенола и крезолов, формальдегида, хлороформа, хлоралгидрата, четыреххлористого углерода, 1,2-дихлорэтана. Метаболизм, токсикологическое значение этих веществ.
55. Экспертиза алкогольного отравления. Методы обнаружения и количественного определения этанола в биологических жидкостях и выдыхаемом воздухе.
56. Устройство и принцип работы газового хроматографа.
57. Классификация детекторов.
58. Подвижные и неподвижные фазы в газоадсорбционной и газожидкостной хроматографии. Классификация НЖФ
59. Пробоподготовка при определении летучих веществ в биологических объектах.
60. Обнаружение и количественное определение летучих веществ газохроматографическим методом (способы обработки хроматограмм).

61. Особенности газохроматографического определения «летучих» токсикантов.
62. Изолирование минеральных кислот, щелочей и солей из биоматериала.
63. Химико-токсикологический анализ кислот (серной, азотной, хлороводородной).
64. Особенности химико-токсикологического анализа щелочей и аммиака.
65. Химико-токсикологический анализ нитритов.
66. Вещества, требующие особых методов изолирования (фториды и кремнефториды).
67. Методы обнаружения карбоксигемоглобина в крови.
68. Методы количественного определения карбоксигемоглобина в крови.
69. Классификация и токсикологическое значение органических веществ, изолируемых полярными растворителями.
70. Физико-химические свойства и состояние органических веществ кислотного и основного характера в растворах.
71. Особенности анализа биологических объектов на наличие лекарственных веществ.
72. Отбор и подготовка проб.
73. Основные этапы изолирования лекарственных веществ при общем и направленном анализе.
74. Качественные и количественные факторы, влияющие на изолирование лекарственных веществ из внутренних органов (твёрдо-жидкостная экстракция).
75. Способы концентрирования лекарственных веществ. Жидкостно-жидкостная экстракция.
76. Сорбционное концентрирование. Условия и основные этапы.
77. Общие методы изолирования лекарственных веществ полярными растворителями.
78. Частные методы изолирования лекарственных веществ.

79. Особенности изолирования морфина, производных ксантина, фенотиазина.
80. Классификация алкалоидов и синтетических лекарственных веществ основного характера.
81. Общеалкалоидные осадительные реактивы.
82. Подтверждающие методы определения лекарственных веществ.
83. Деление веществ, изолируемых полярными растворителями на две группы. Характеристика групп.
84. Изолирование, обнаружение, метаболизм производных барбитуровой кислоты (барбитал, фенobarбитал, бутobarбитал, этаминал натрий, барбамил), производных ксантина (кофеин, теобромин, теofilлин), производных пиразолона (антипирин, амидопирин, анальгин), производных 1,4-бензодиазепина (элениум, диазепам, нитразепам, оксазепам), производных фенотиазина (аминазин, дипразин, левомепромазин, тиоридазин), производных пиперидина (промедол), производных п-аминобензойной кислоты (новокаин, новокаиnamид), алкалоидов группы тропана (атропин, скополамин, кокаин), алкалоидов группы фенантренизохинолина (морфин, кодеин, героин – синтетический аналог), алкалоидов группы индола (стрихнин), алкалоидов группы хинолина и бензилизохинолина (хинин, папаверин), ациклических алкалоидов (эфедрин).
85. ТСХ-скрининг лекарственных веществ кислотного, слабоосновного и основного характер
86. Общая характеристика и классификация ядохимикатов.
87. Методы изолирования ядохимикатов из секционного материала и биологических жидкостей.
88. Химические методы обнаружения ядохимикатов. Элементный анализ.
89. Использование биохимических методов для анализа ядохимикатов (холинэстеразная проба).
90. Химико-токсикологический анализ хлорсодержащих ядохимикатов (гептахлор, гексахлорциклогексан, полихлорбифенилы).

91. Токсикокинетика и ХТА фосфорорганических пестицидов (хлорофос, дихлорфос, карбофос, метафос).
92. Токсикокинетика и ХТА производных карбаминовой кислоты (севин).
93. Предварительные пробы на наличие токсических веществ в биологических жидкостях.
94. Методы изолирования токсических веществ из биологических жидкостей.
95. Основные требования, предъявляемые к методам количественного определения лекарственных и наркотических веществ в биологических жидкостях. Классификация и критическая оценка используемых методов анализа.
96. Хроматографические методы (ХМС, ВЭЖХ, ГЖХ, ТСХ), применяемые в химико-токсикологическом анализе.
97. Белоксвязывающие методы анализа. Иммунохимические (ИФА, ПФИА) и рецепторные (РРА) методы.
98. Спектрометрические (молекулярно-эмиссионные и молекулярно-абсорбционные) методы обнаружения и количественного определения лекарственных веществ.
99. Анализ питьевых и сточных вод. Методы концентрирования определяемых компонентов.
100. Основные показатели качества вод. Определение «металлических» токсикантов и органических веществ.

*Когда у человека много свободного
времени, он немногого достигнет.*

Сюнь-цзы

ЛИТЕРАТУРА

1. Жебентяев А.И. Токсикологическая химия. Витебск, ВГМУ. – 2014, часть 1, 402 с; 2015, часть 2, 415 с.
2. Другов Ю.С. Экологическая аналитическая химия. М.: Химия, 2000. – 432 с.
3. Еремин С.К.. Изотов Б.Н.. Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. Руководство по химико-токсикологическому анализу наркотических и других одурманивающих средств. Под ред. Изотова Б.Н., М.: Мир. 1993. – 260 с.
4. Жебентяев А.И. Тестовые задания по токсикологической химии с обоснованными ответами. Витебск, ВГМУ, 2005. – 79 с.
5. Жебентяев А.И. Хроматографические методы анализа. Витебск, ВГМУ, 2001. – 207 с.
6. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. Киев, Выща школа, 1989. – 447 с.
7. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. М.: Медицина, 1994. – 256 с.
8. Токсикологическая химия. Под ред. проф. Калетиной Н.И., М.: ГЭОТАР–Медиа. 2008. – 1016 с.
9. Токсикологическая химия. Под ред. проф. Плетеневой Т.В., М.: ГЭОТАР–Медиа, 2008. – 512 с.
10. Харкевич Д.А. Фармакология. М.: ГЭОТАР–МЕД, 2003. – 728 с.
11. Чиркин А.А., Данченко Е.О. Биохимия, М.: Мед. лит., 2010. – 624 с.

ПРИЛОЖЕНИЯ

**Таблица П-1. Классификация наркотических средств, являющихся
предметом злоупотребления**

Вид наркотика	Психическая зависимость	Физическая зависимость	Толерантность
Алкоголь	Слабая до явно выраженной	Слабая до явно выраженной	Средняя
Барбитураты и некоторые другие успокаивающие средства	Слабая до явно выраженной		Значительная
Опиаты	Умеренная до явно выраженной	Явно выраженная	Явно выраженная
Кокаин	Слабая до явно выраженной	Отсутствует	Отсутствует
Амфетамин и некоторые другие стимуляторы	Слабая до явно выраженной	Незначительная или отсутствует	Явно выраженная
Кат (абиссинский чай)	Слабая до умеренной	Незначительная или отсутствует	Незначительная или отсутствует
Галлюциноген (ЛСД)	Слабая до умеренной	Отсутствует	Может быть явно выраженной с некоторыми агентами
Каннабис (марибуана, гашиш)	Слабая до умеренной	Незначительная или отсутствует	Возможна при больших дозах
Летучие растворители (для вдыхания)	Слабая до умеренной	Незначительная или отсутствует	Средняя с определенными агентами

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ КРОВИ

Кровь представляет собой непрозрачную красную жидкость, состоящую из бледно-желтой плазмы (плазма, лишенная фибриногена, называется сывороткой) и взвешенных в ней клеток – красных кровяных телец (эритроцитов), белых кровяных телец (лейкоцитов) и кровяных пластинок (тромбоцитов).

Основные биохимические функции крови: транспортная, осморегулирующая, буферная, обезвреживающая, защитная или иммунологическая, регуляторная или гормоноидная, гемостатическая.

Кровь осуществляет транспорт различных веществ в пределах организма. Она переносит дыхательные газы – кислород и углекислый газ, как в физически растворенном, так и в химически связанном виде. Кислород переносится от легких к потребляющим его тканям, а углекислый газ – от тканей к легким. Кровь доставляет также питательные вещества от органов, где они всасываются или хранятся, к месту их потребления; образующиеся здесь метаболиты транспортируются к выделительным органам или к тем структурам, где может происходить их дальнейшее использование. Кровь осуществляет транспорт гормонов, витаминов и ферментов, образующихся в организме: эти вещества, поступая в кровь из органов, где они вырабатываются или хранятся, распределяются в сосудистом русле и поставляются к органам-мишеням. Благодаря высокой теплоемкости своей главной составной части – воды, кровь обеспечивает распределение тепла, образующегося в процессе метаболизма, и его выделение во внешнюю среду через легкие, дыхательные пути и поверхность кожи.

Состав и физические свойства циркулирующей крови постоянно контролируются определенными органами и по мере надобности корректируются с целью обеспечения постоянства внутренней среды. Относительное постоянство концентраций растворенных веществ, температуры и pH – это важнейшее условие нормальной жизнедеятельности клеток организма.

На долю крови у взрослого человека приходится примерно 6-8% общей массы тела, а у детей в связи с более высоким содержанием в организме воды – 8-9%. У взрослого это соответствует 4-6 л крови (нормоволемия). Повышение общего объема крови называют гиперволемией, а снижение – гиповолемией.

Основные биохимические показатели крови представлены в таблице 2.

Таблица П-2. Биохимические показатели крови

Показатель	Содержание в сыворотке.
Альбумины	35-50 г/л
α_1 – глобулины	2,3-4,2 г/л
α_2 – глобулины	5,4-10,0 г/л
β – глобулины	6,0-12,0 г/л
γ – глобулины	6,0-15,0 г/л
Билирубин (прямой)	2,2-5,1 мкмоль/л

Креатинин	80-150 мкмоль (мужчины) 53-97 мкмоль (женщины)
Холестерин (холестерол)	3,6-5,0 ммоль/л
Мочевая кислота	180-340 мкмоль/л
Мочевина	2,5-8,3 мкмоль/л
Кальций (общий)	2,15-2,55 мкмоль
Натрий	136-145 мкмоль/л
Фосфор	0,646-1,292 ммоль/л
Глюкоза	3,3-5,5 ммоль/л (капиллярная кровь) 3,5-6,4 ммоль/л (венозная плазма)

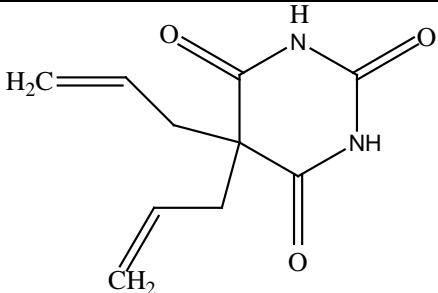
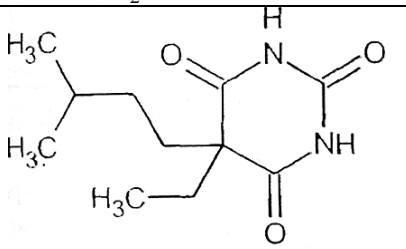
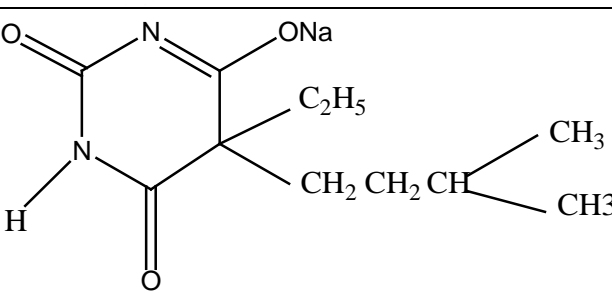
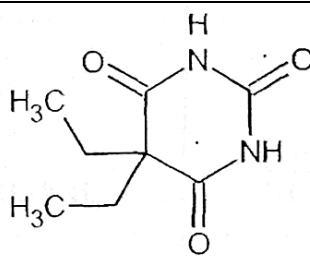
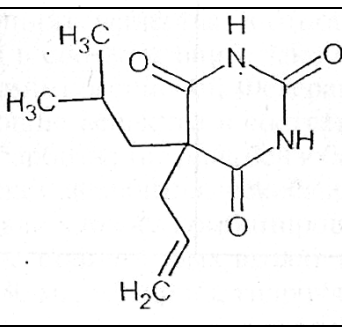
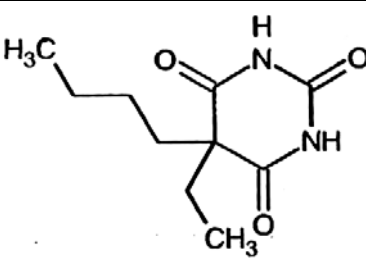
Биохимические показатели мочи

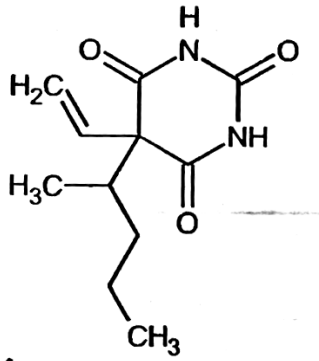
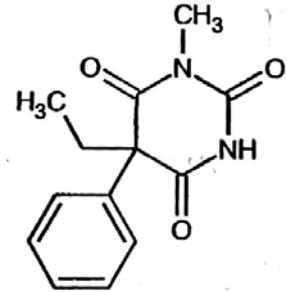
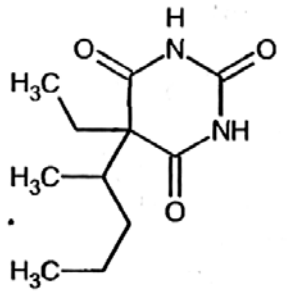
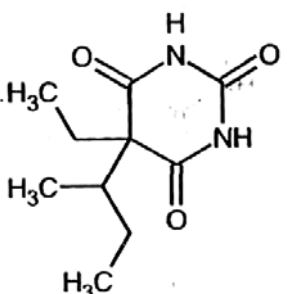
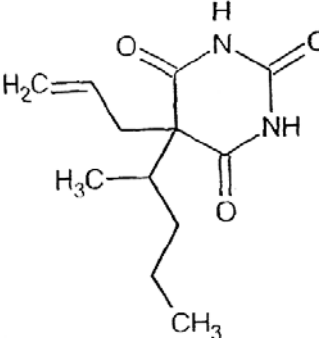
В суточном объеме конечной мочи, составляющем около 1,5-2,0 л., содержится примерно 60 г. сухих веществ. Выделяющиеся с мочой различные вещества отражают изменение процессов в почках и других органах и тканях организма. В таблице 3 указано содержание основных компонентов мочи в норме.

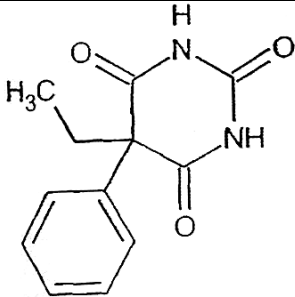
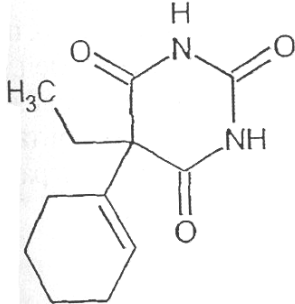
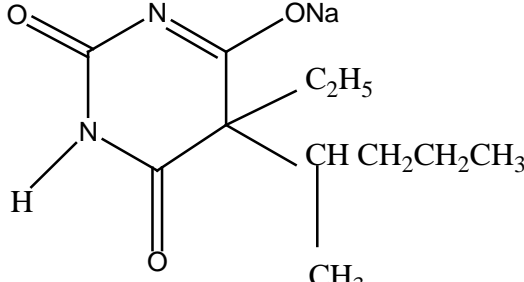
Таблица П-3. Биохимические показатели мочи

Вещества	Содержание, ммоль/сутки
Белки	До 30 мг. (не обнаруживаются основными лабораторными методами)
Кетоновые тела	20-50 мг (не обнаруживаются)
Глюкоза и другие моносахариды	0,3-1,1 ммоль (не обнаруживаются)
Мочевина	333-583 ммоль
Мочевая кислота	2,35-5,9
Креатинин	4,4-17,6
Аминокислоты	0,29-5,35
Аммонийные соли	30-60
Гиппуровая кислота	До 5,5
Натрий	174-222
Калий	61-79
Кальций	4,02-4,99
Фосфор	Около 33

Таблица П-4. Структурные формулы некоторых барбитуратов

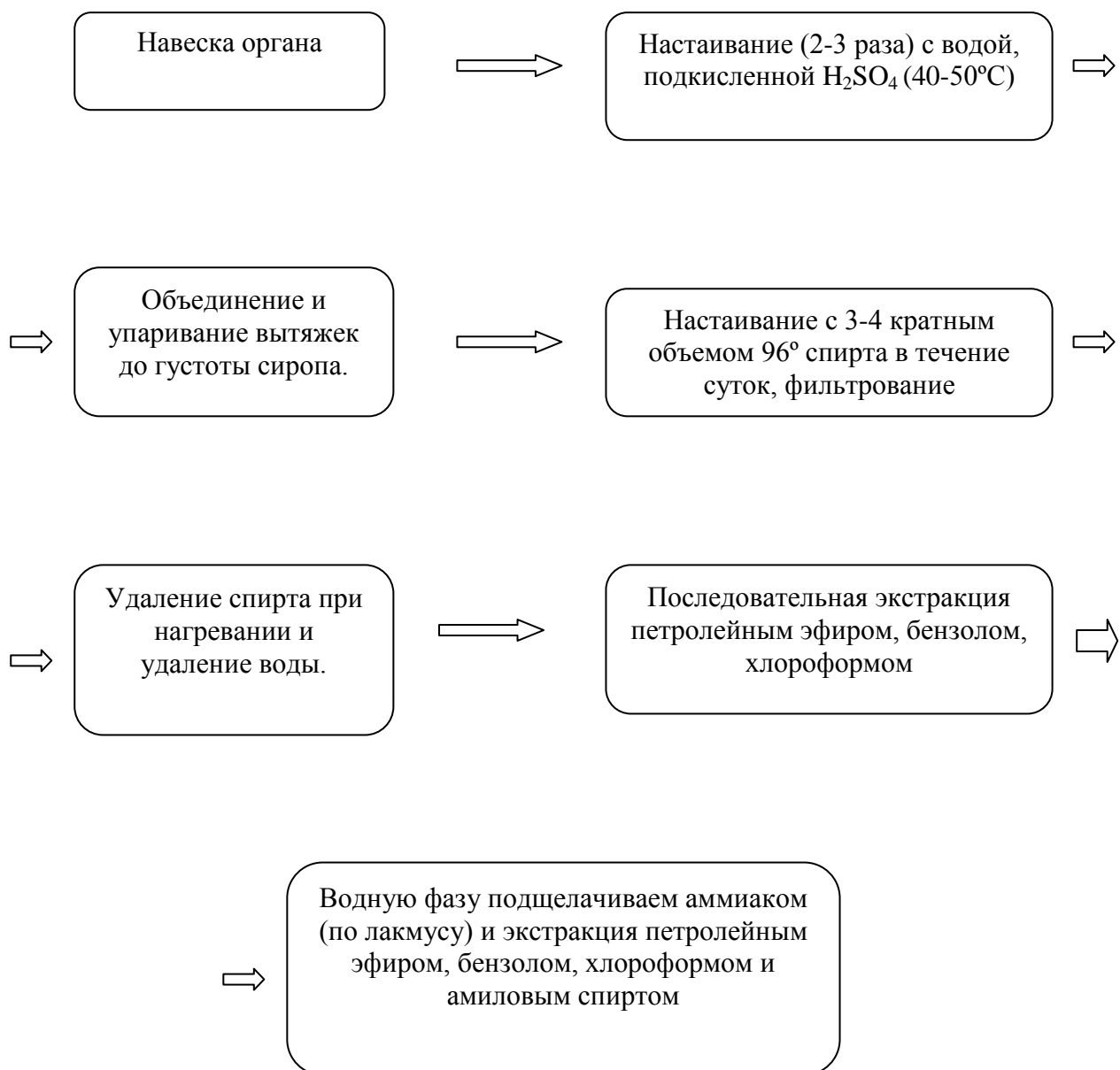
Вещество	Структурная формула
Аллобарбитал (Alnox, Barballyl, Curral, Diadol)	
Амобарбитал (Эстимал, Amytal)	
Барбамил (Амитал натрия)	
Барбитал (Веронал, Aethinal, Aethylbarbital, Malonal, Sonal, Hypnofor, Barbitural)	
Буталбитал (Alisobutalum, Itobarbital, Allylbarbital)	
Бутабарбитал (Bubal, Budorm, Butenil, Clonbural, Neonol)	

Винилбитал (Butyvinal, Bykonox, Optanox, Speda)	
Метилфенобарбитал (Barbiphenol, Enfenenal, Femital, Mephytal)	
Пентобарбитал	
Секбутабарбитал (Alphatal, Bubartal, Cambrised, Mebutal)	
Секобарбитал (Barsec, Corosec, Barbisec, Ional)	

<p>Фенобарбитал (Люминал, Adonal, Аерphenal, Barbenyl, Barbiphen, Barbinal)</p>	
<p>Циклобарбитал (Фанодорм, Athylhexabital, Cavonyl, Cyclobarbital, Cyclobarbitone, Prodorm, Somnokalan)</p>	
<p>Этаминал – натрия (Нембутал, Пентобарбитал-натрия, Sorental, Isobarb)</p>	

СХЕМЫ МЕТОДОВ ИЗОЛИРОВАНИЯ ТОКСИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

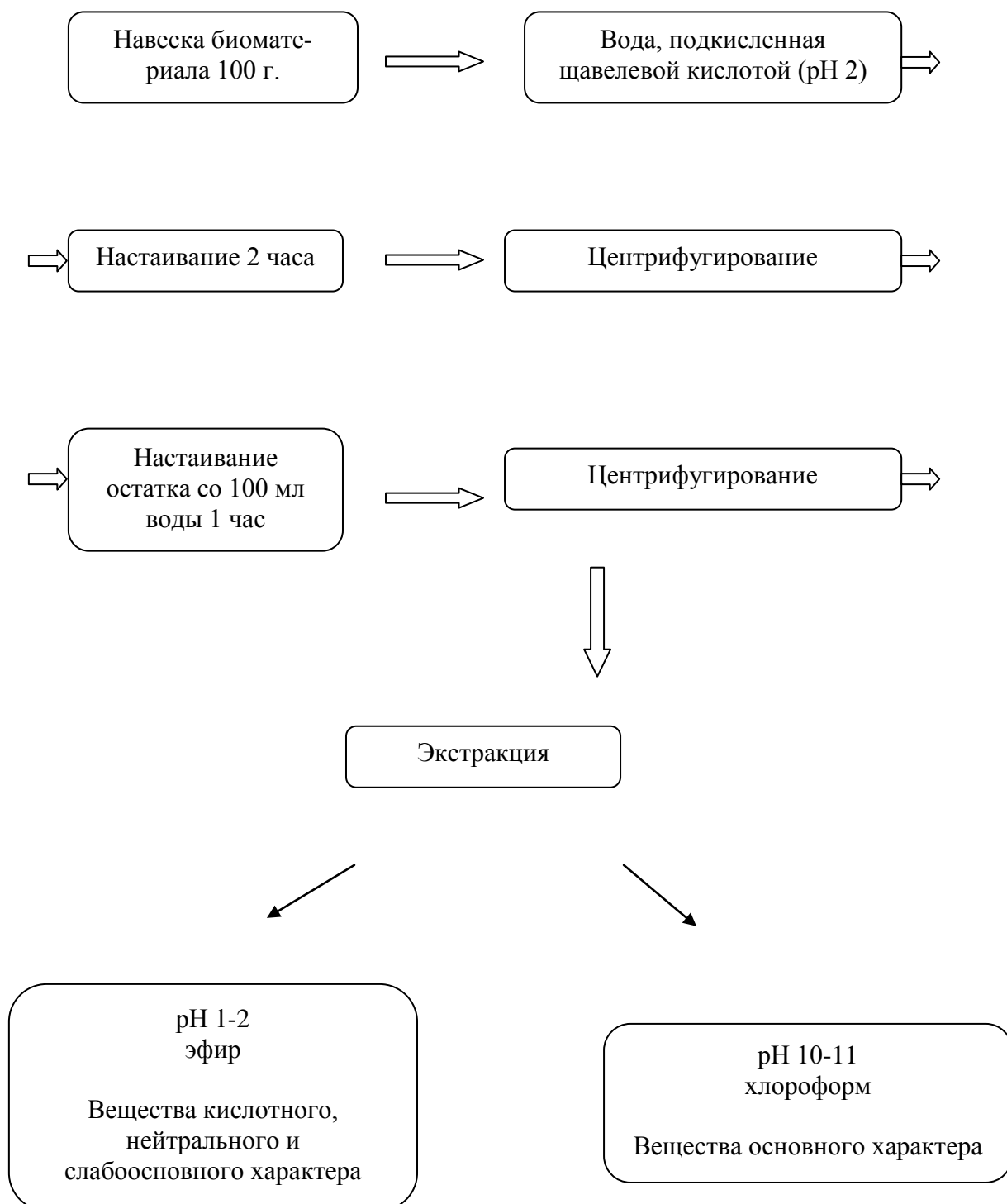
Общий метод изолирования токсических веществ водой, подкисленной серной кислотой (метод Драгендорфа)



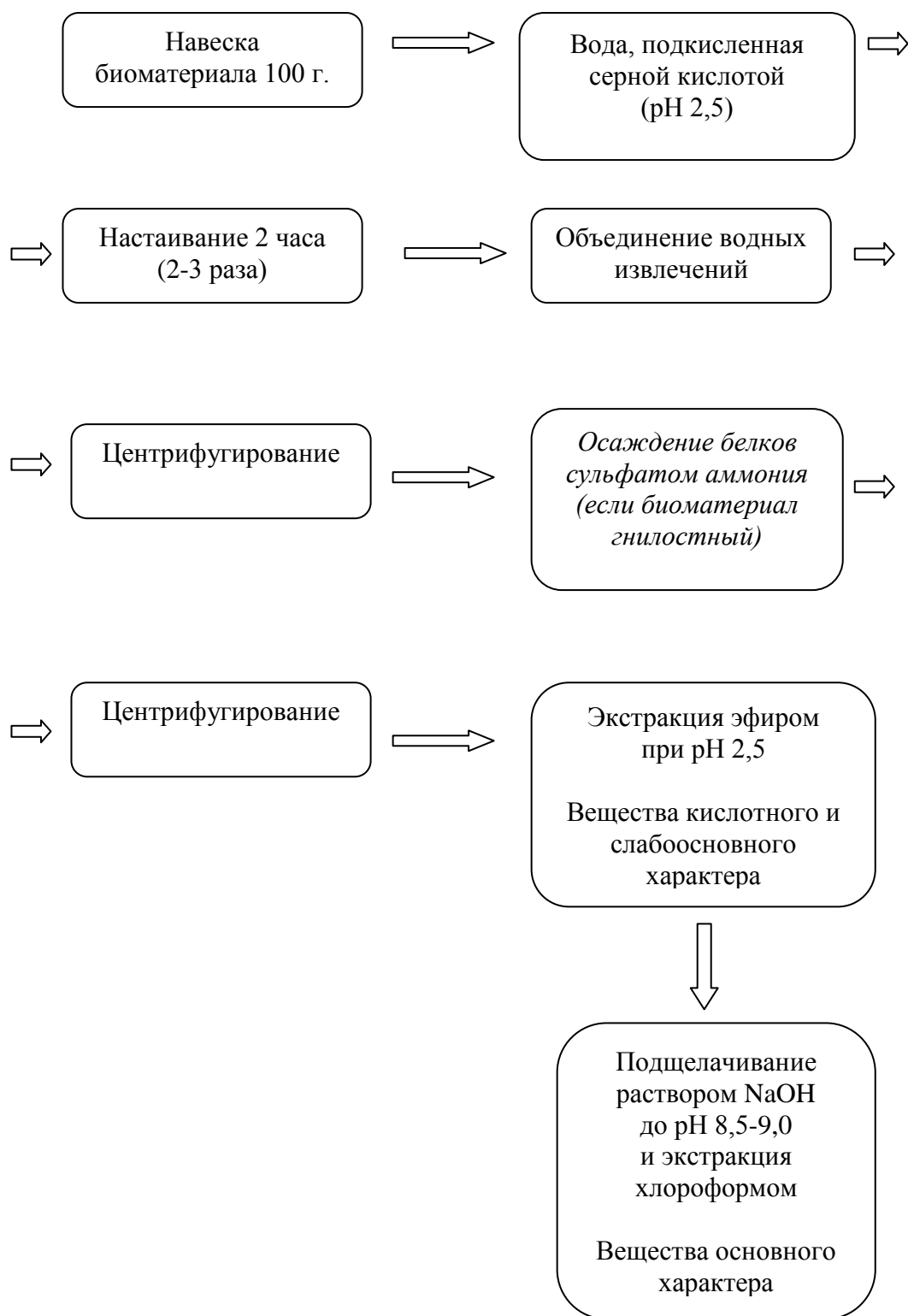
Общий метод изолирования токсических веществ водой, подкисленной щавелевой кислотой (метод Васильевой).



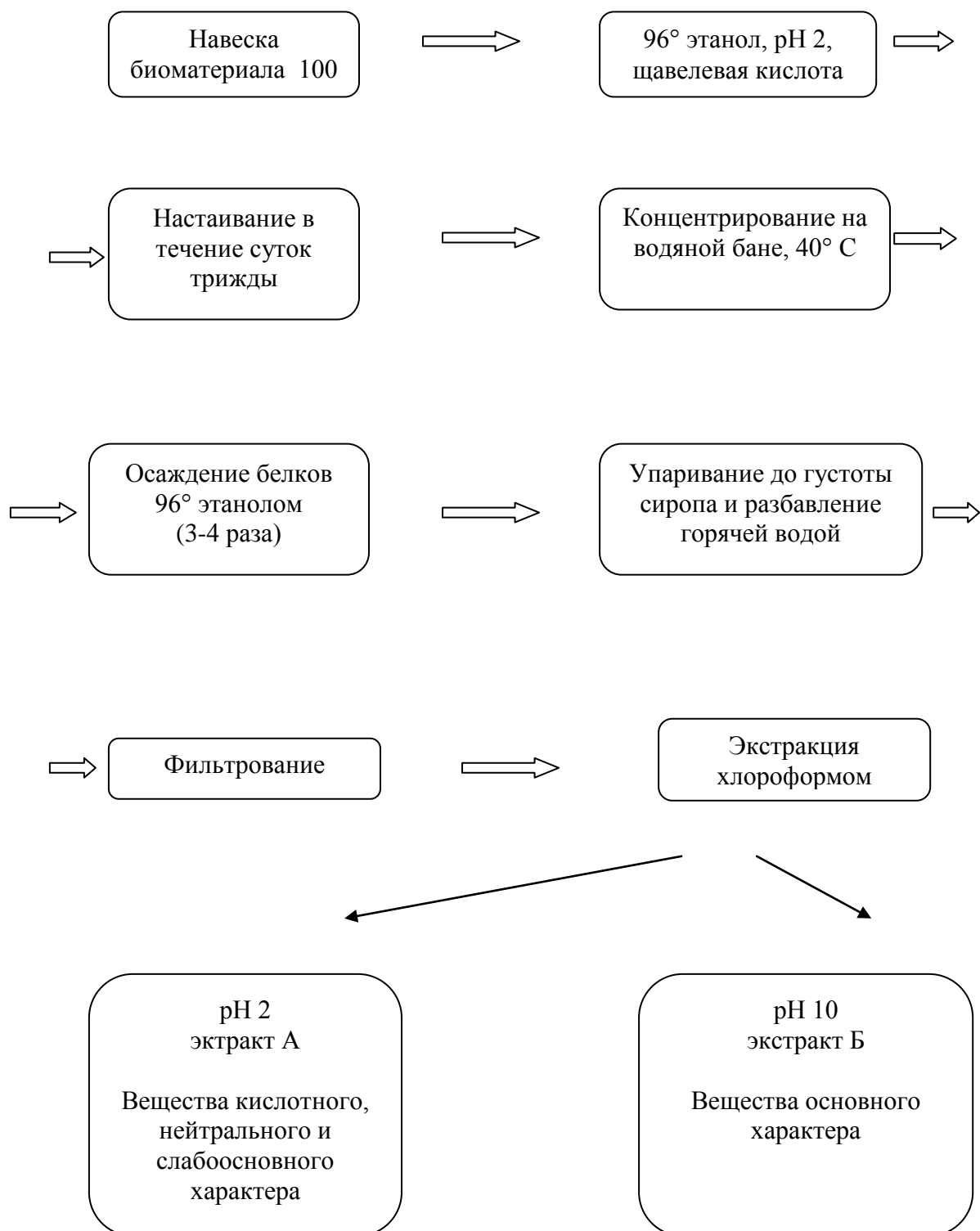
**Общий метод изолирования токсических веществ подкисленной водой
(метод Швайковой – Васильевой).**



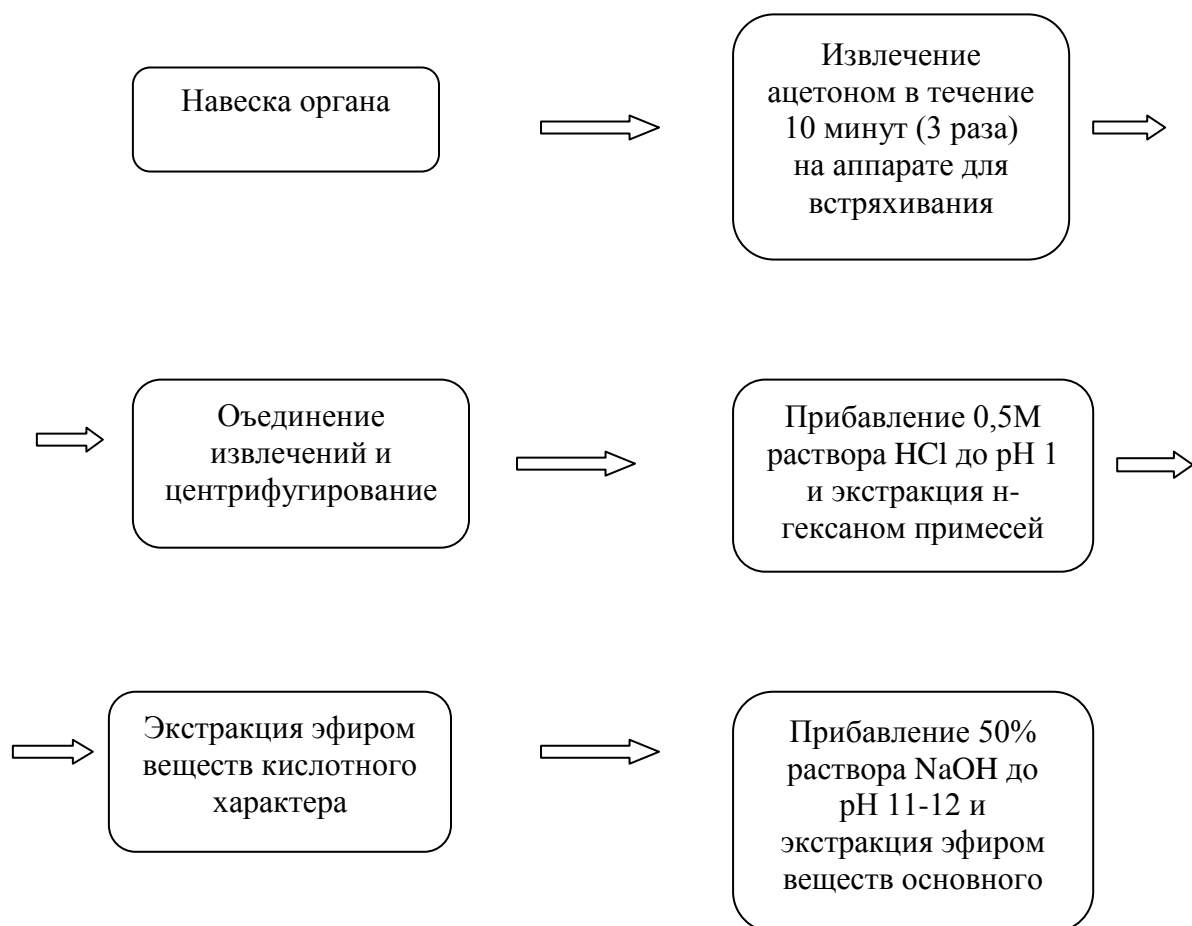
**Общий метод изолирования токсических веществ подкисленной водой
(метод Крамаренко).**



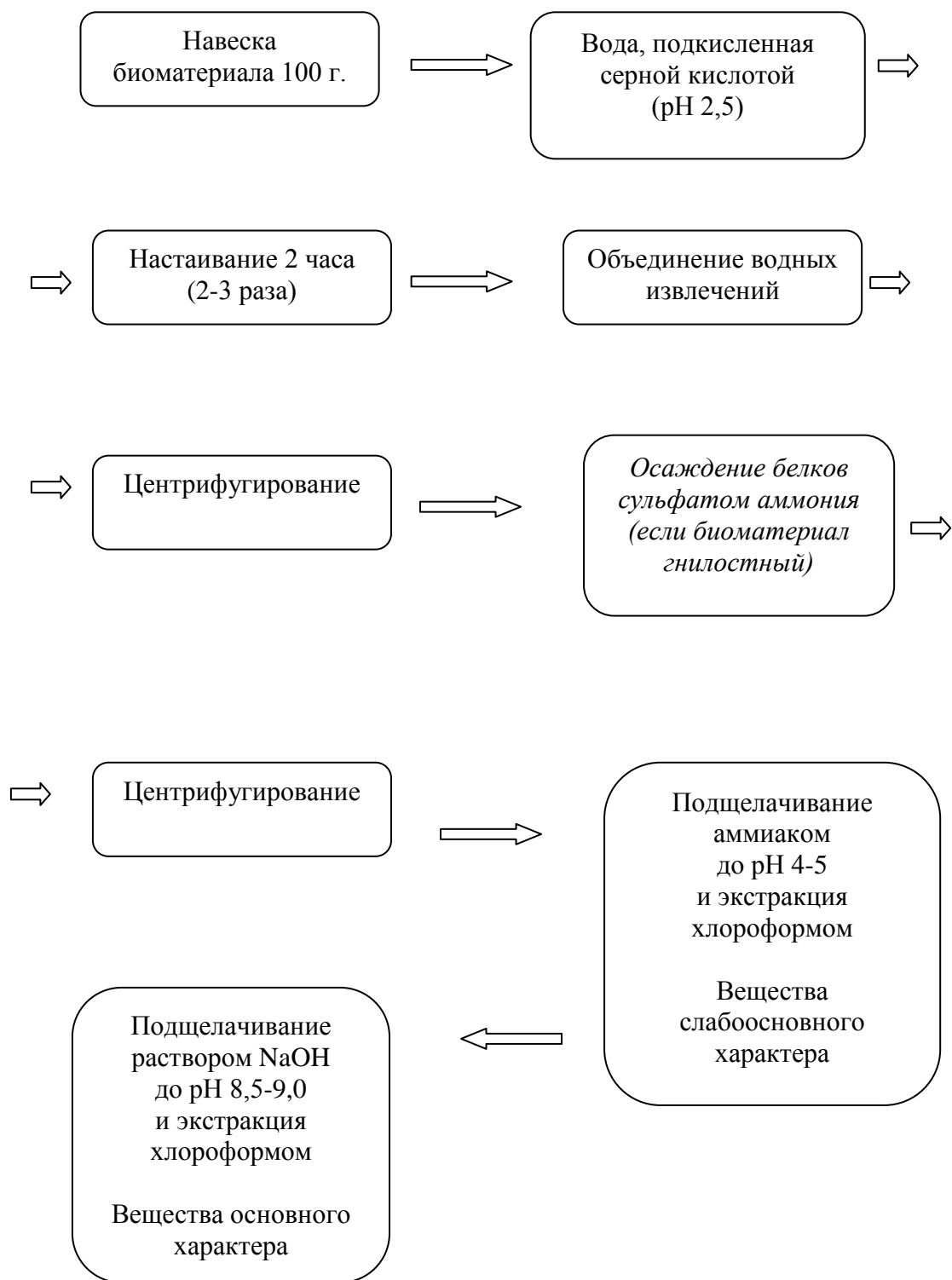
**Общий метод изолирования токсических веществ подкисленным спиртом
(современная модификация метода Стаса-Отто).**



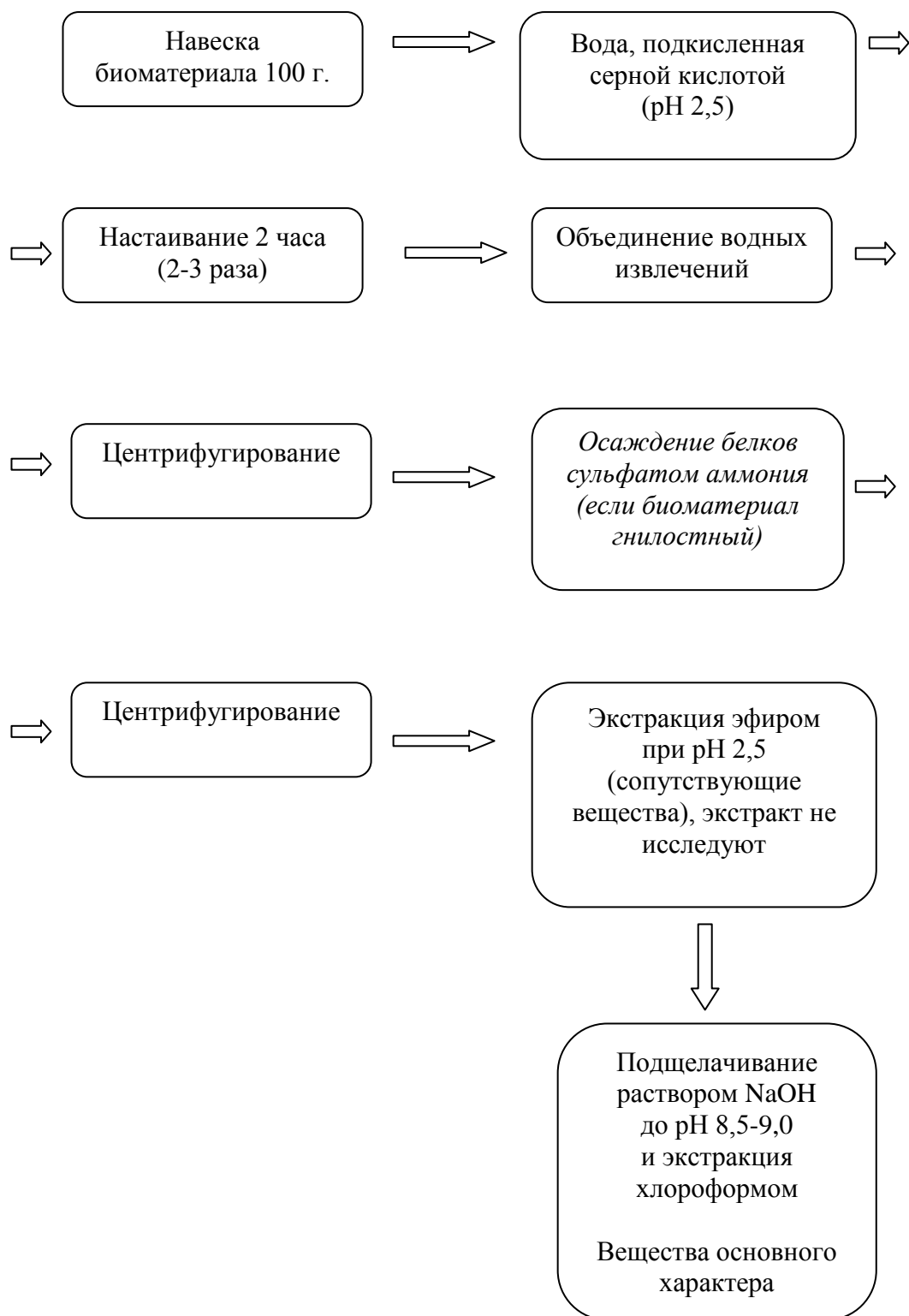
**Общий метод изолирования токсических веществ ацетоном
(метод Карташова).**



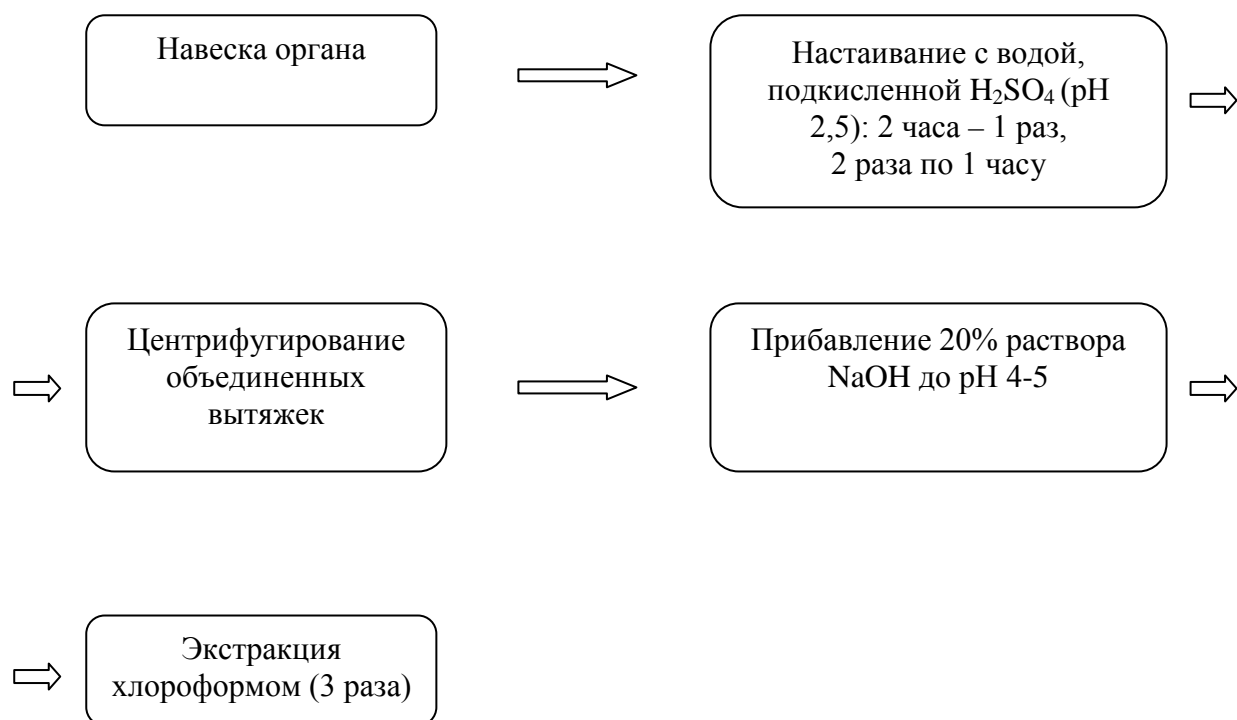
**Общий метод изолирования алкалоидов
(метод Крамаренко)**



Метод изолирования токсических веществ основного характера (метод Крамаренко).



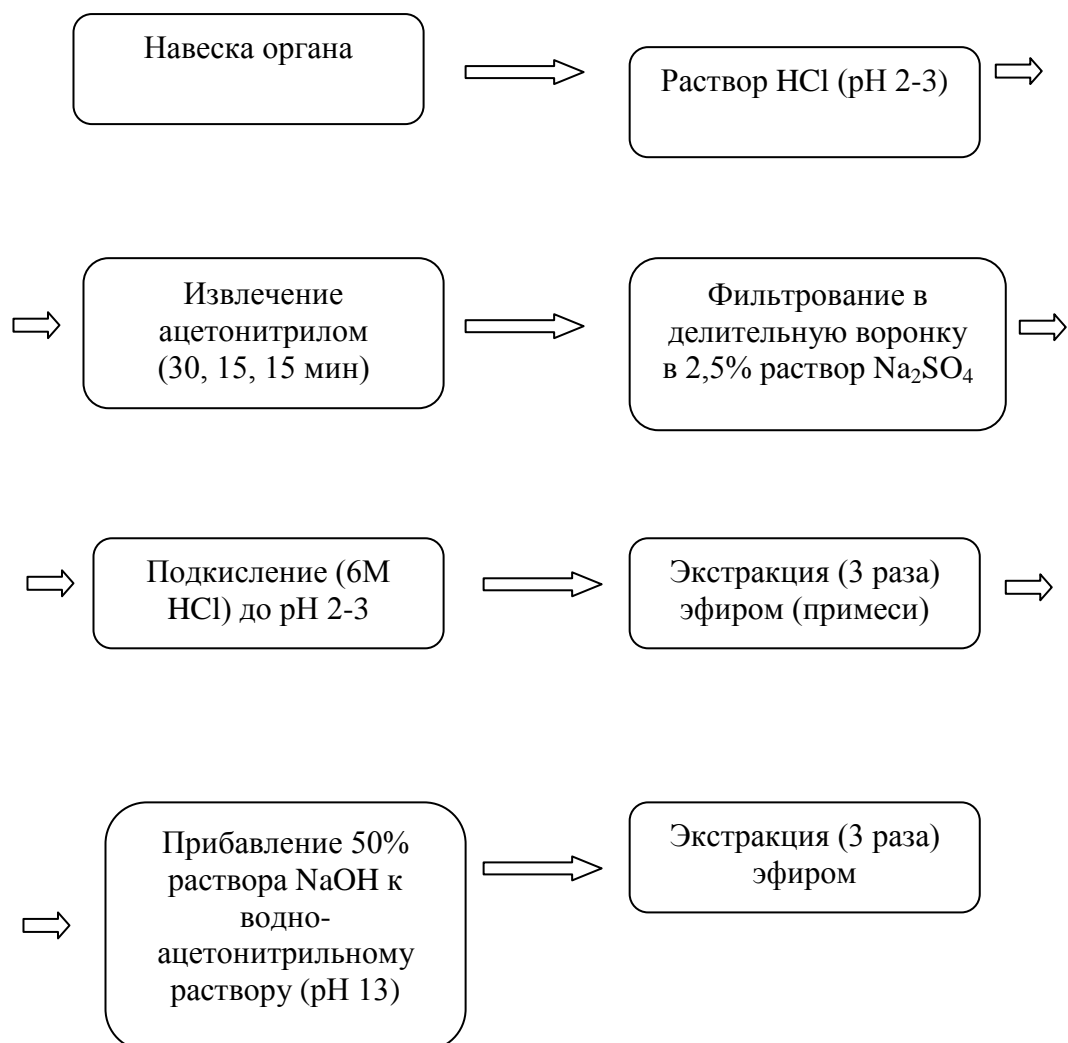
**Метод изолирования токсических веществ слабоосновного характера
(метод Крамаренко).**



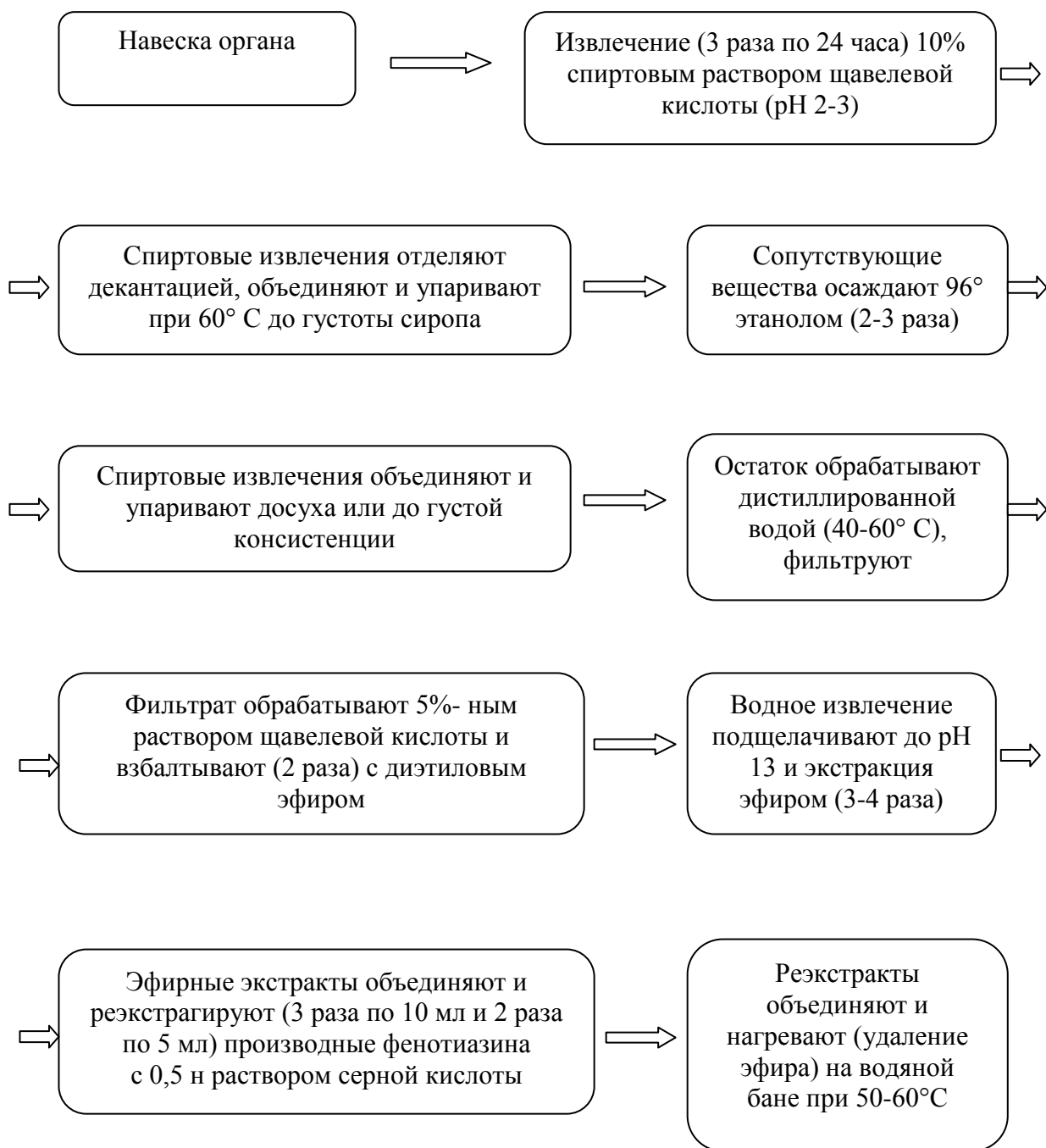
Метод изолирования азотсодержащих органических оснований (метод Карташова).



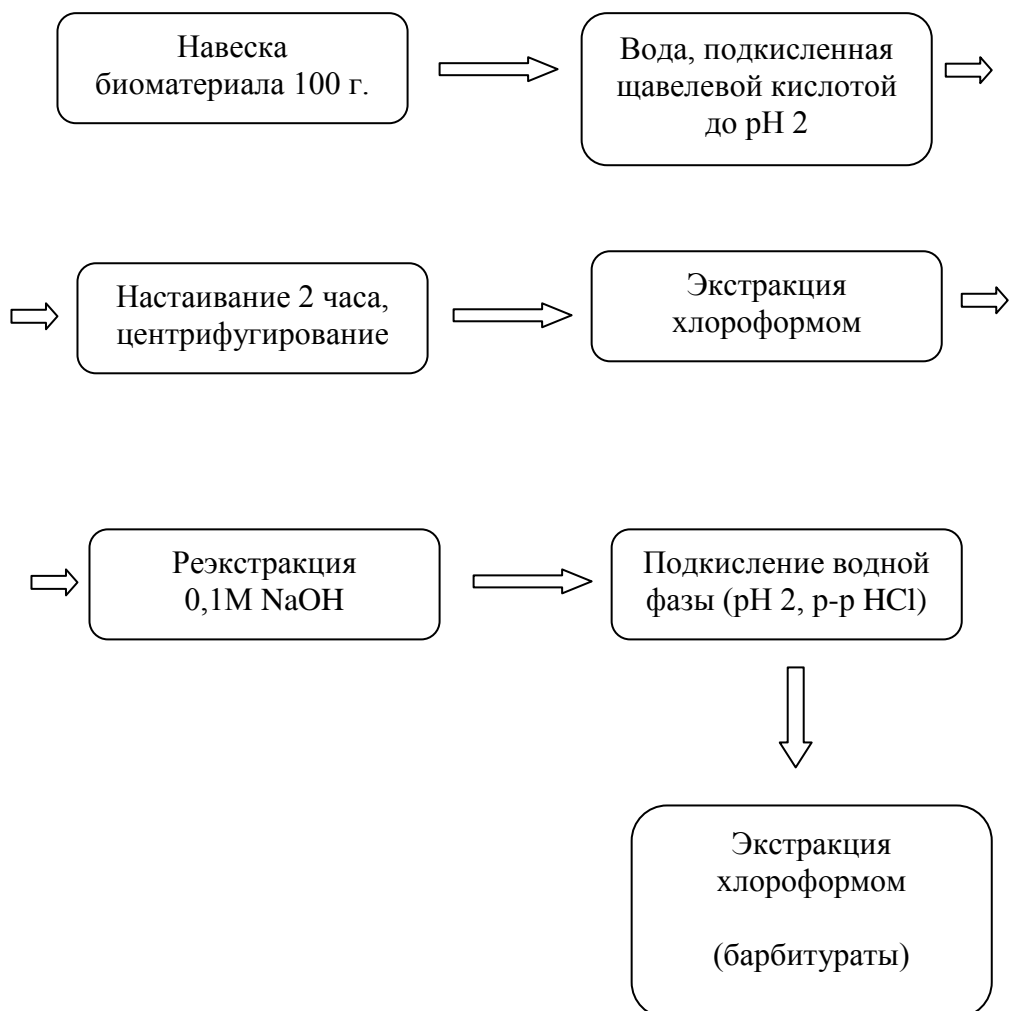
**Метод изолирования производных
фенотиазина ацетонитрилом (метод Саломатина).**



**Метод изолирования производных
фенотиазина подкисленным спиртом (метод Саломатина).**



**Метод изолирования барбитуратов подкисленной водой
(метод Швайковой).**

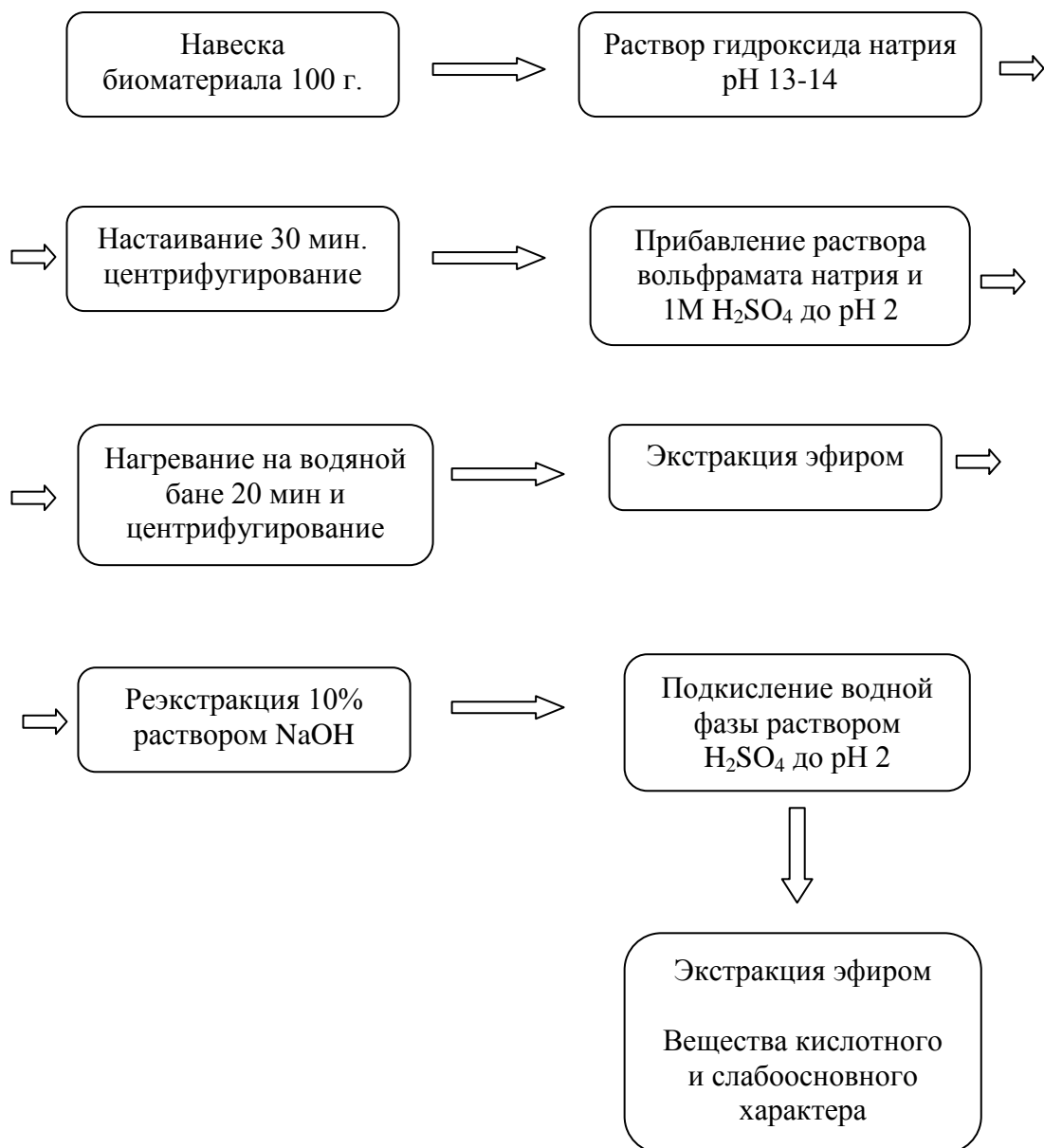


**Метод изолирования барбитуратов подкисленной водой
(метод Поповой).**



Примечание: элюент – 0,01 М H_2SO_4

**Метод изолирования барбитуратов подщелаченной водой
(метод Валоуа).**



**МИКРОКРИСТАЛЛОСКОПИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
ВЕЩЕСТВ С РЕАГЕНТАМИ**

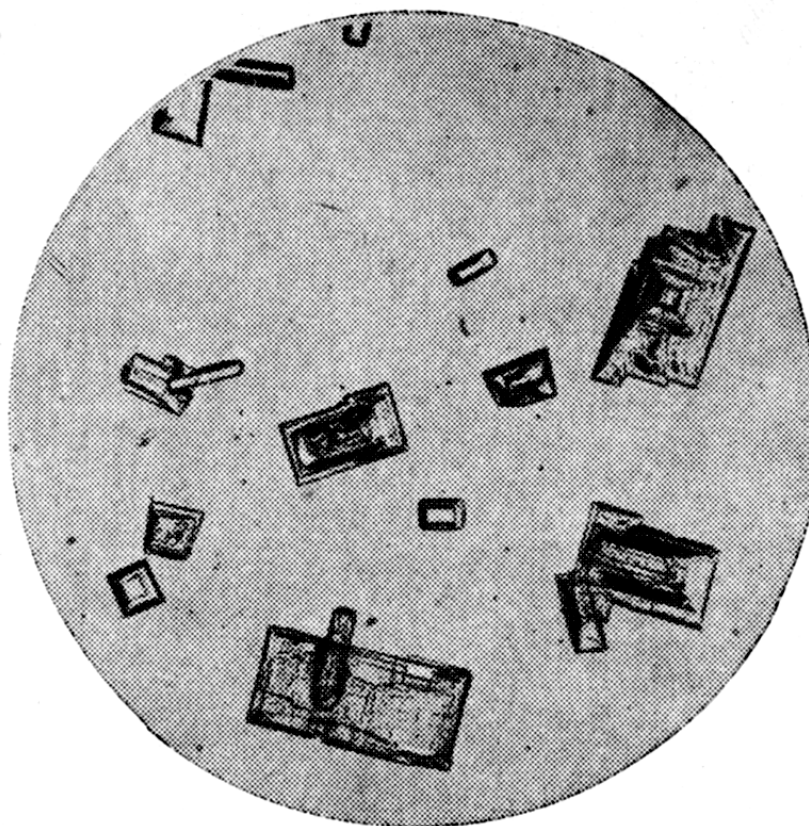


Рис. П-1. Кристаллы кислотной формы барбитала

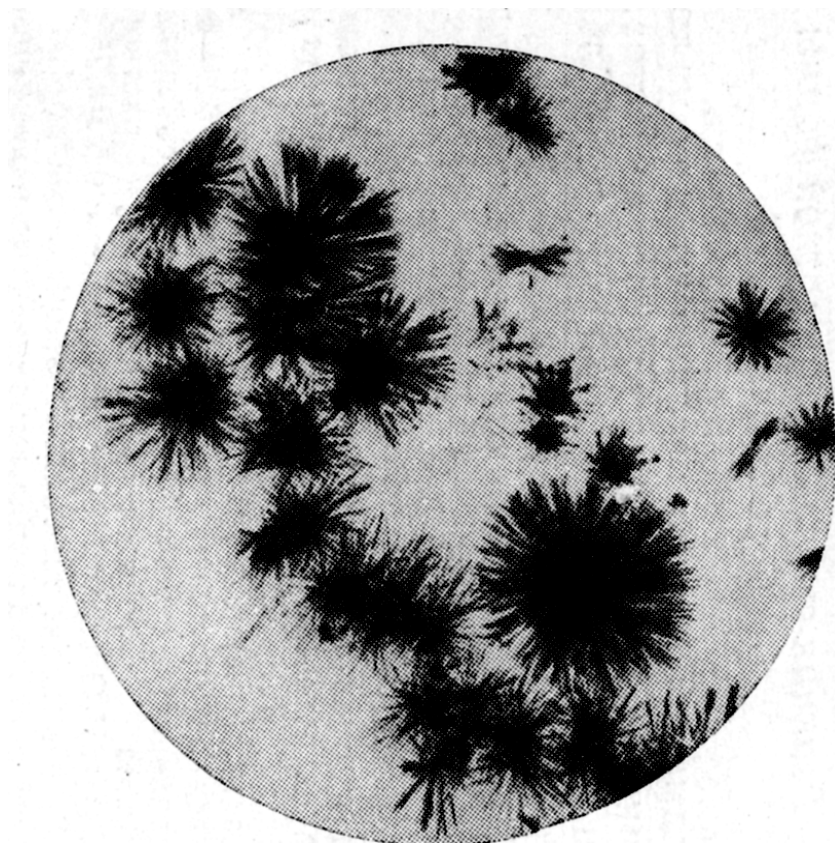


Рис. П-2. Кристаллы кислотной формы фенобарбитала

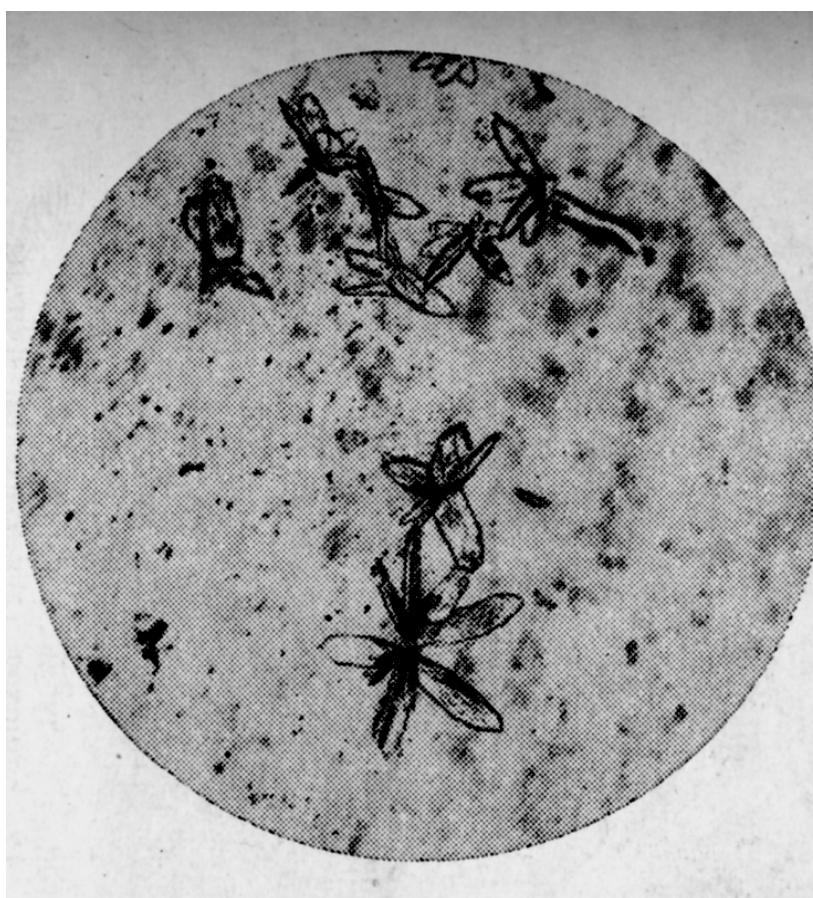


Рис. П-3. Кристаллы кислотной формы барбамила

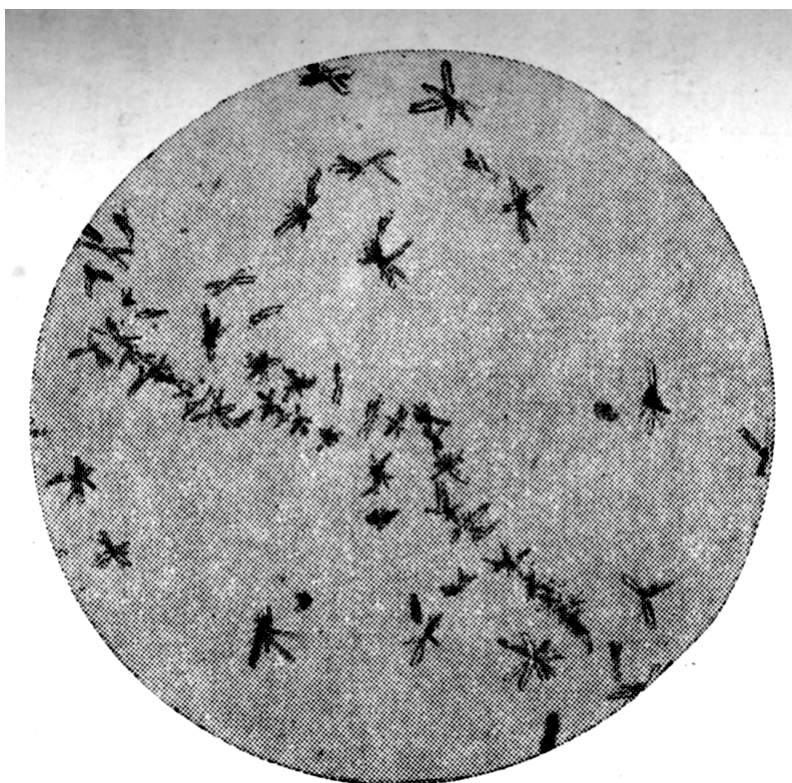


Рис. П-4. Кристаллы кислотной формы этаминал-натрия

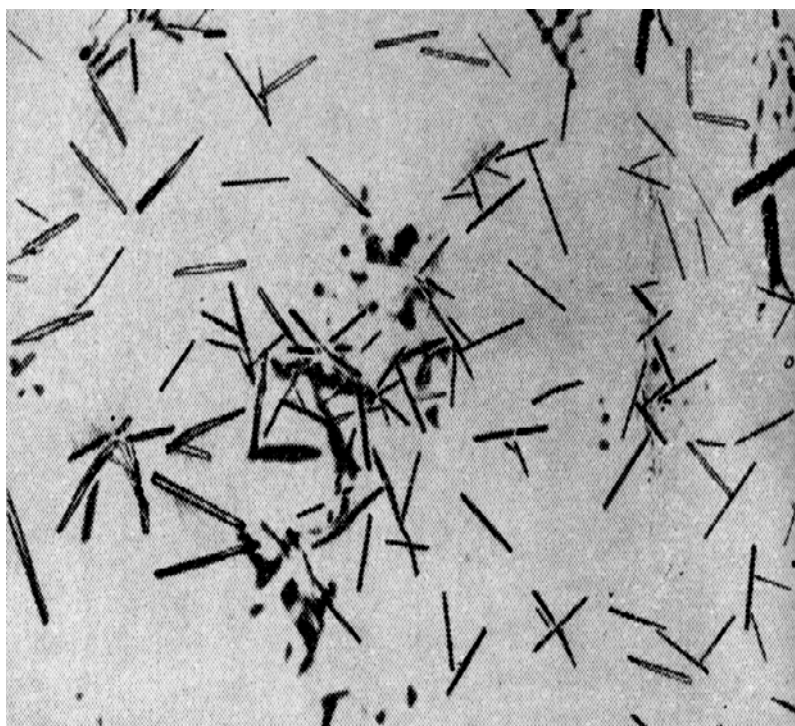


Рис. П-5. Кристаллы кислотной формы бутобарбитала

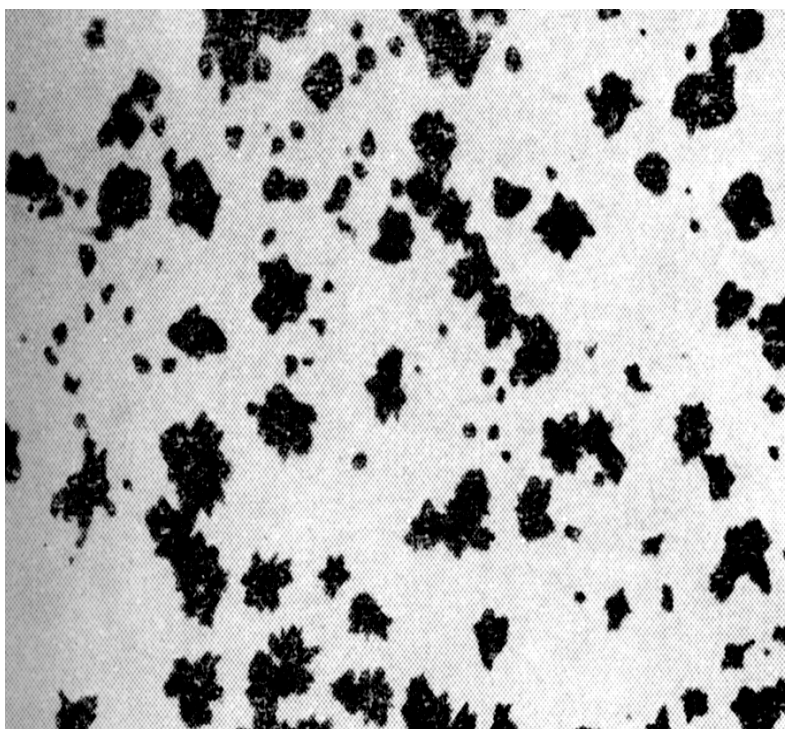


Рис. П-6. Кристаллы продукта взаимодействия барбитала с раствором хлорцинкиода.

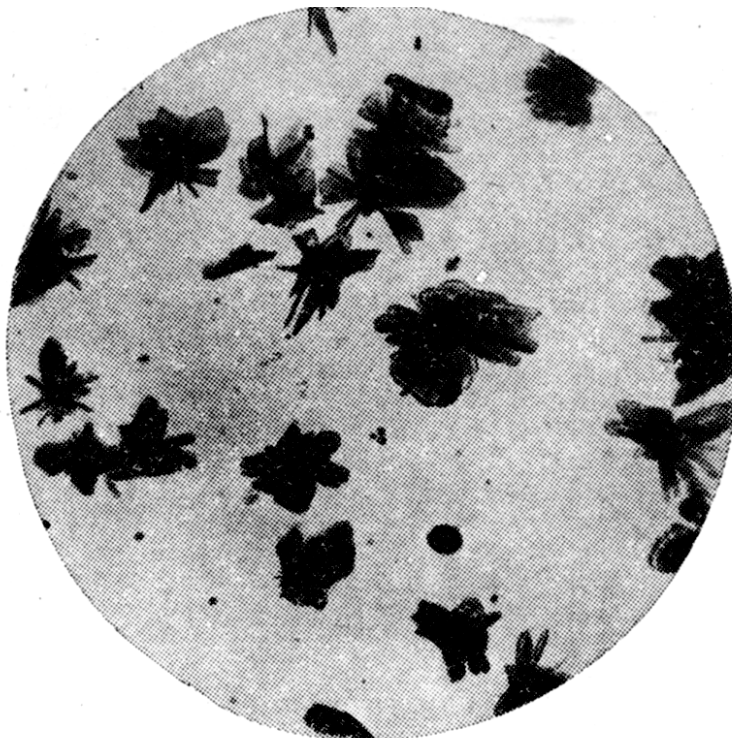


Рис. П-7. Кристаллы продукта взаимодействия барбамила с раствором хлорцинкиода.



Рис. П-8. Кристаллы продукта взаимодействия этаминал-натрия с раствором хлорцинкиода.

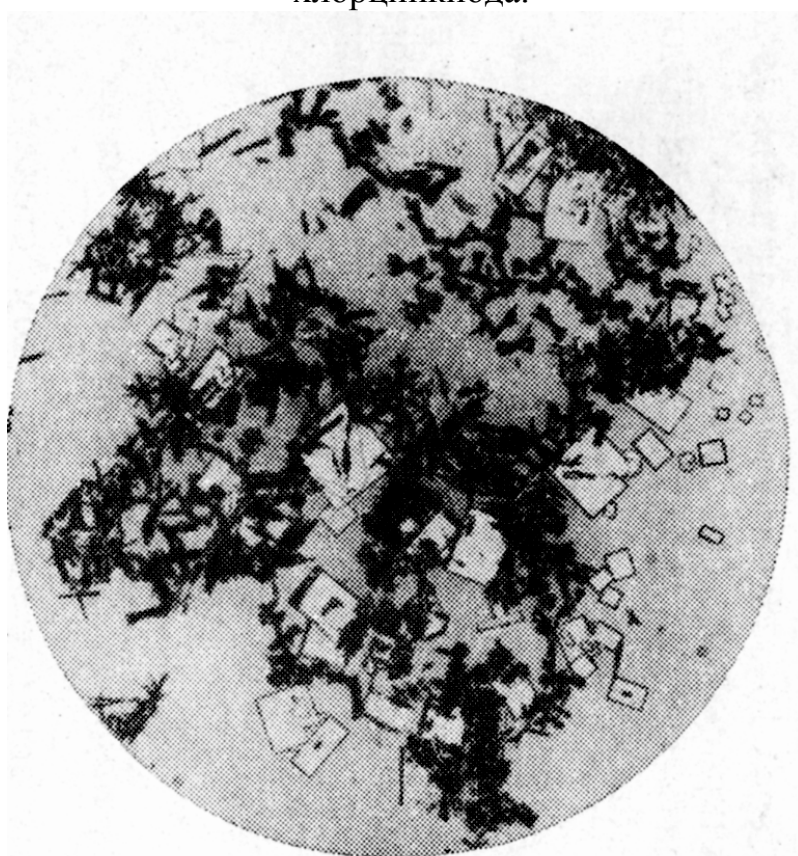


Рис. П-9. Кристаллы продукта взаимодействия фенобарбитала с железойодидным реактивом.

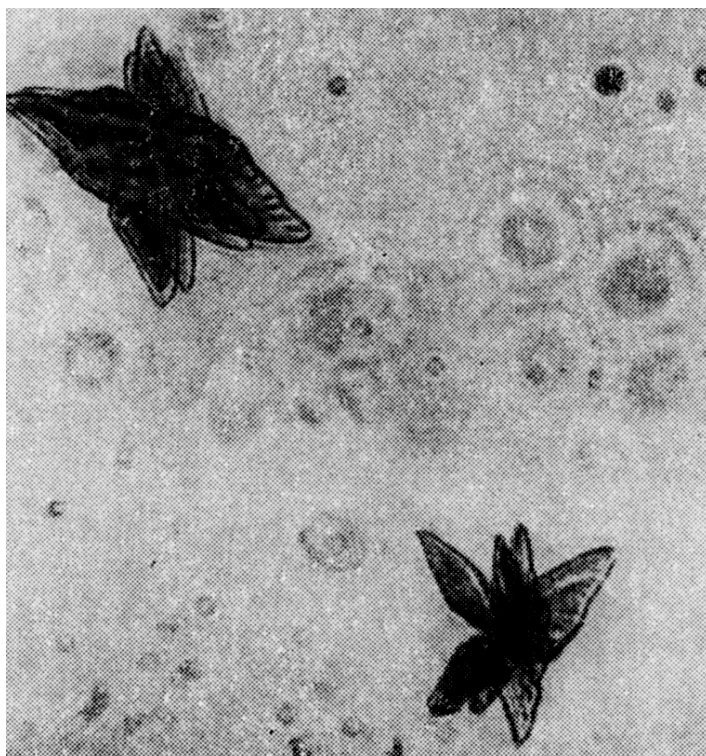


Рис. П-10. Кристаллы продукта взаимодействия барбитала с железойодидным реактивом.

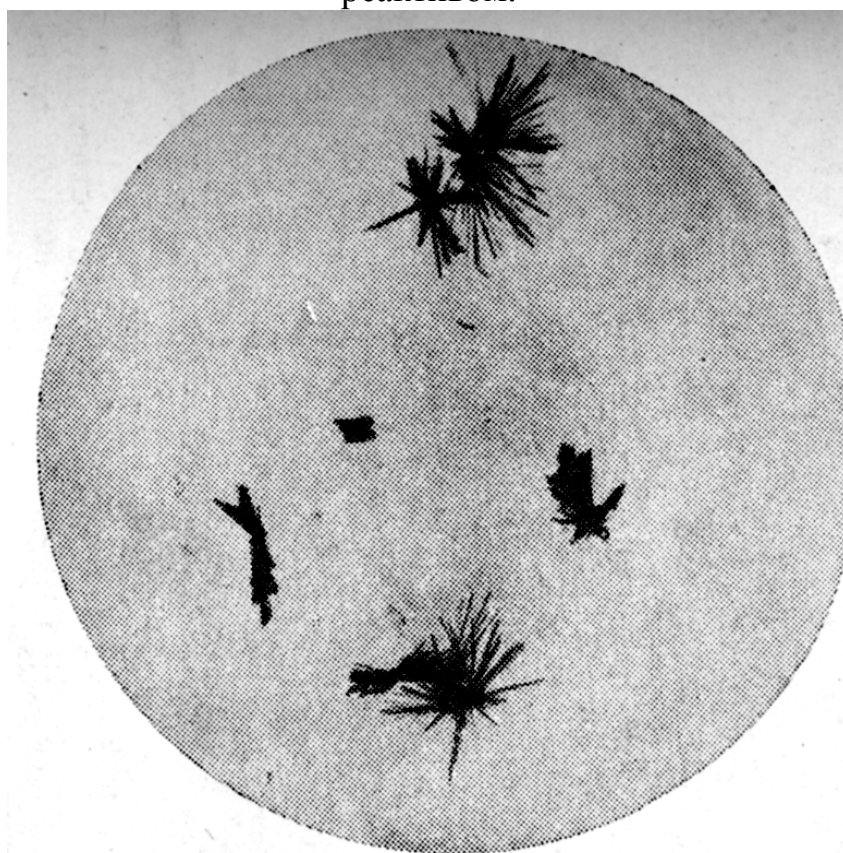


Рис. П-11. Кристаллы продукта взаимодействия этилмалоната натрия с железойодидным реактивом.

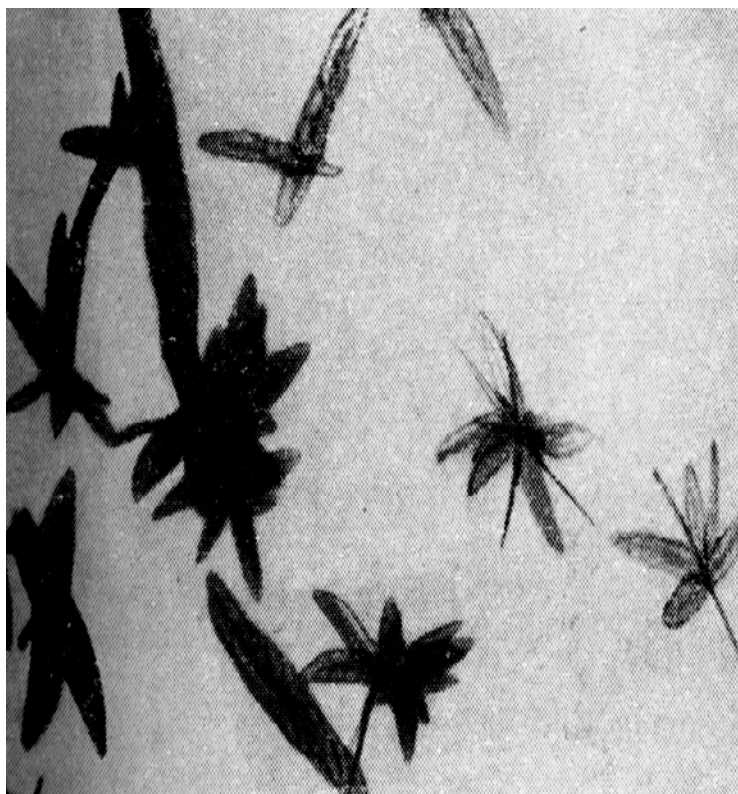


Рис. П-12. Кристаллы продукта взаимодействия бутобарбитала с железойодидным реактивом.

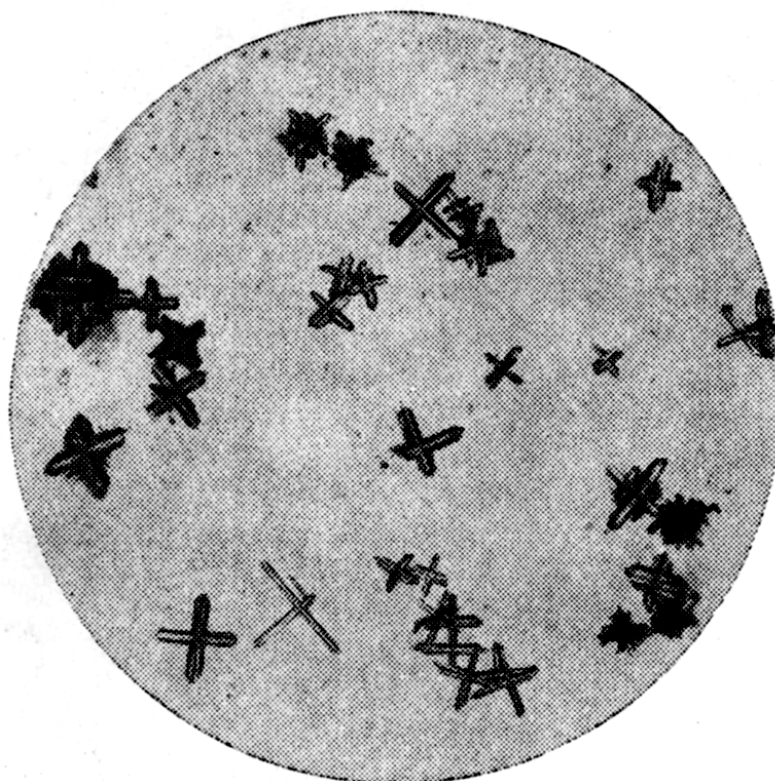


Рис. П-13. Кристаллы продукта взаимодействия барбитала с меднопиридиновым реактивом.

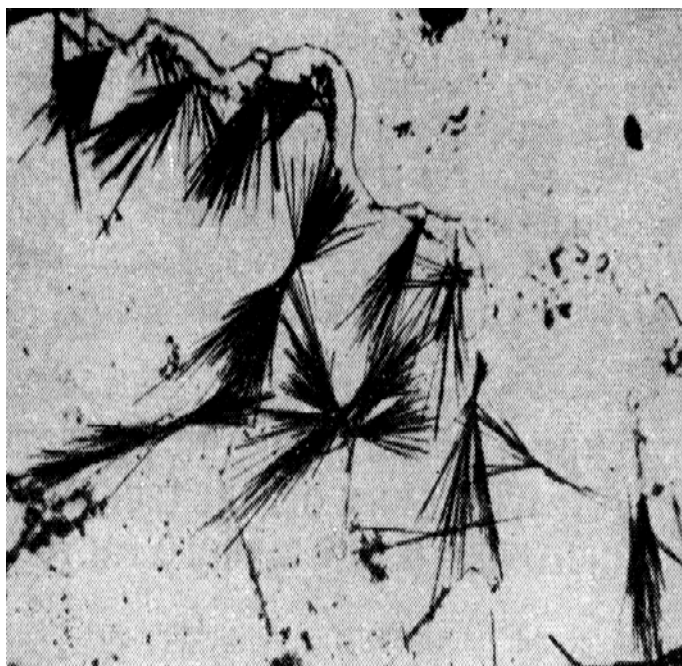


Рис. П-14. Кристаллы продукта взаимодействия теобромина с реактивом Драгендорфа.



Рис. П-15. Кристаллы продукта взаимодействия атропина с солью Рейнеке.

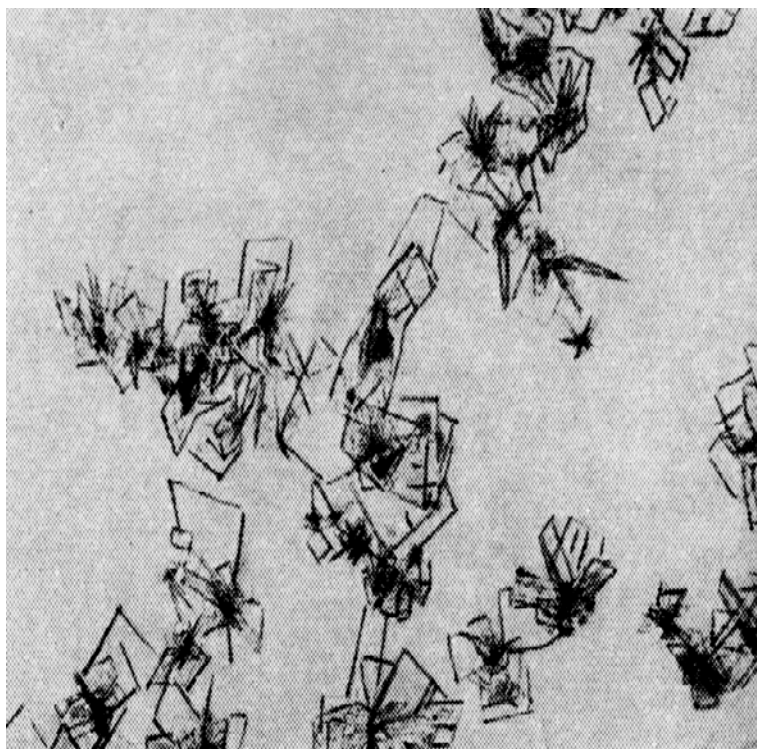


Рис. П-16. Кристаллы пикрата атропина.

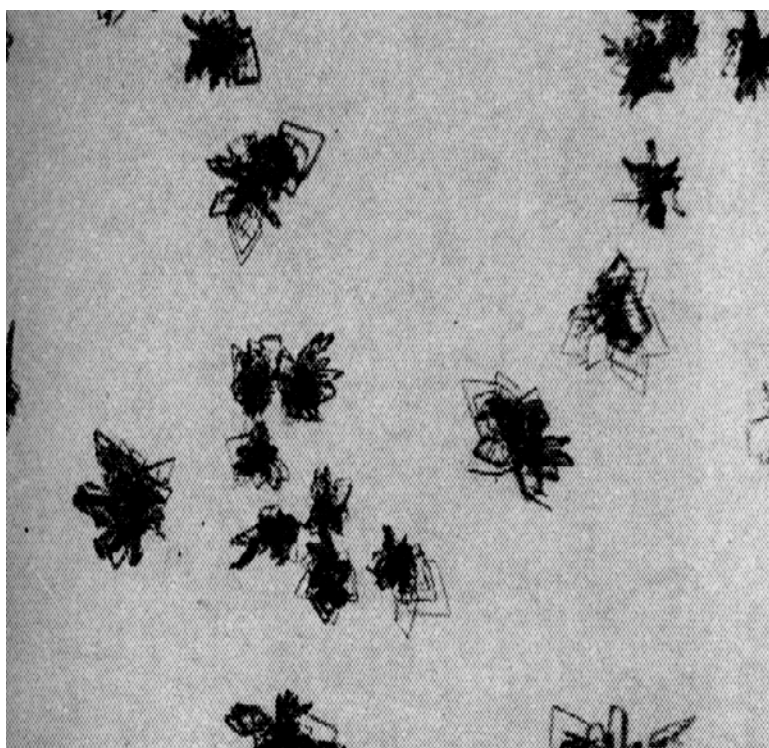


Рис. П-17. Кристаллы продукта взаимодействия скополамина с солью Рейнеке.

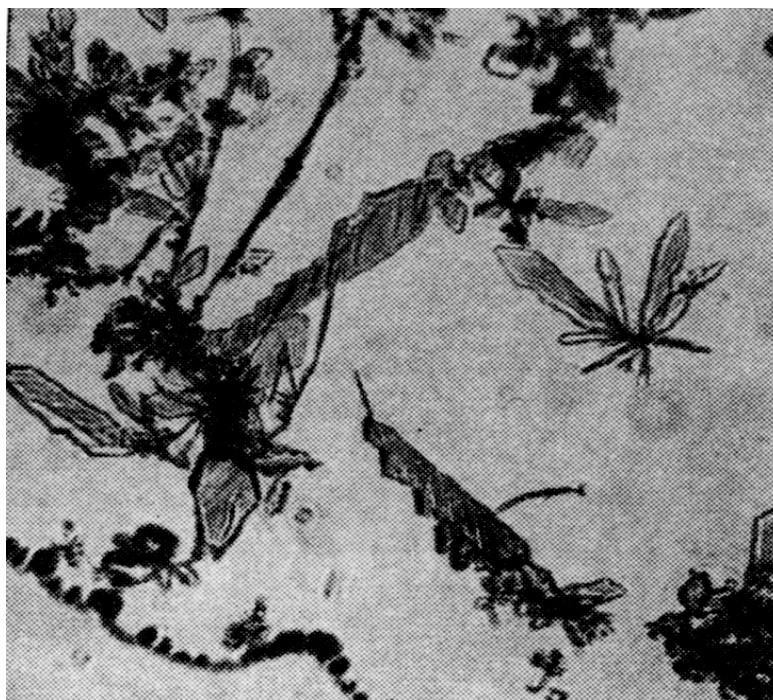


Рис. П-18. Кристаллы продукта взаимодействия скополамина с золотобромоводородной кислотой.



Рис. П-19. Кристаллы перманганата кокаина.

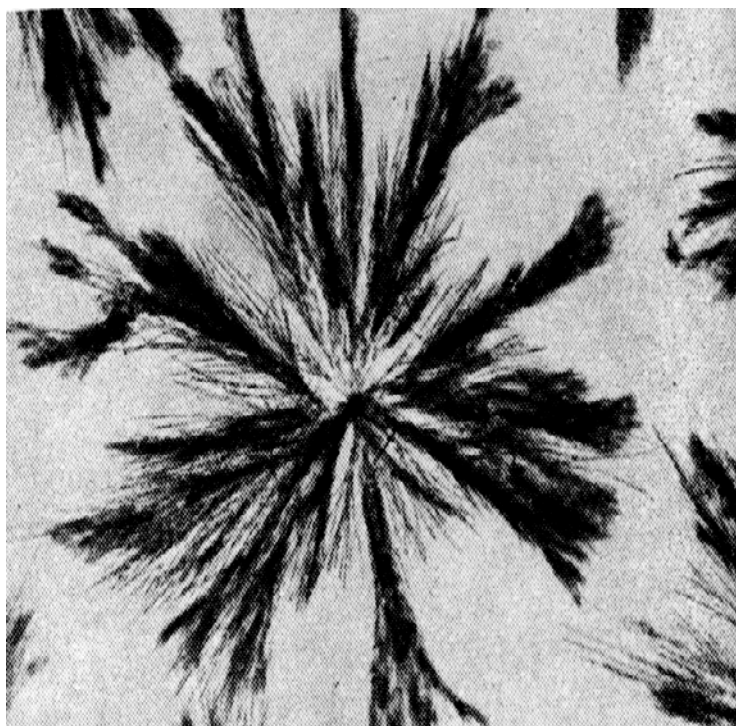


Рис. П-20. Кристаллы продукта взаимодействия хинина с раствором роданида аммония.

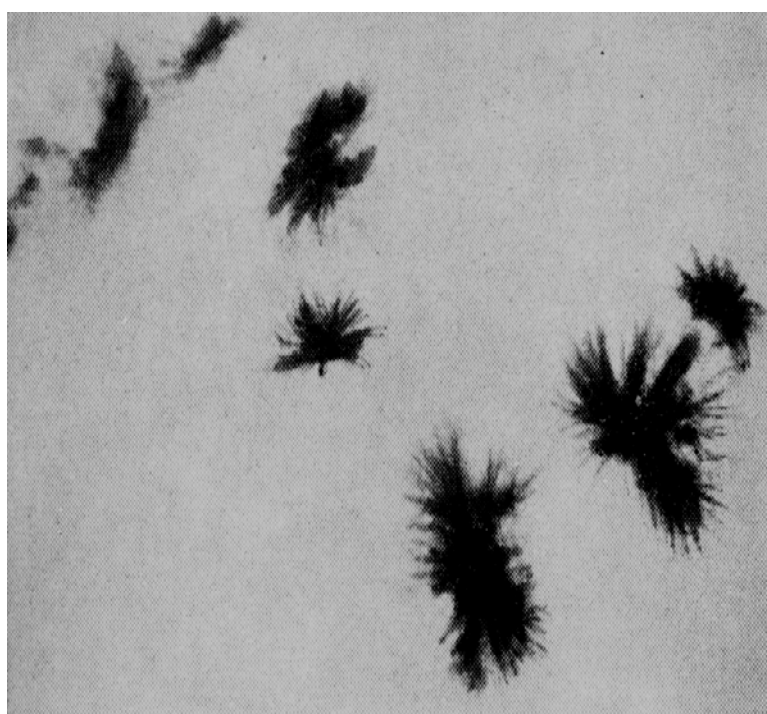


Рис. П-21. Кристаллы продукта взаимодействия морфина с солью Рейнеке.

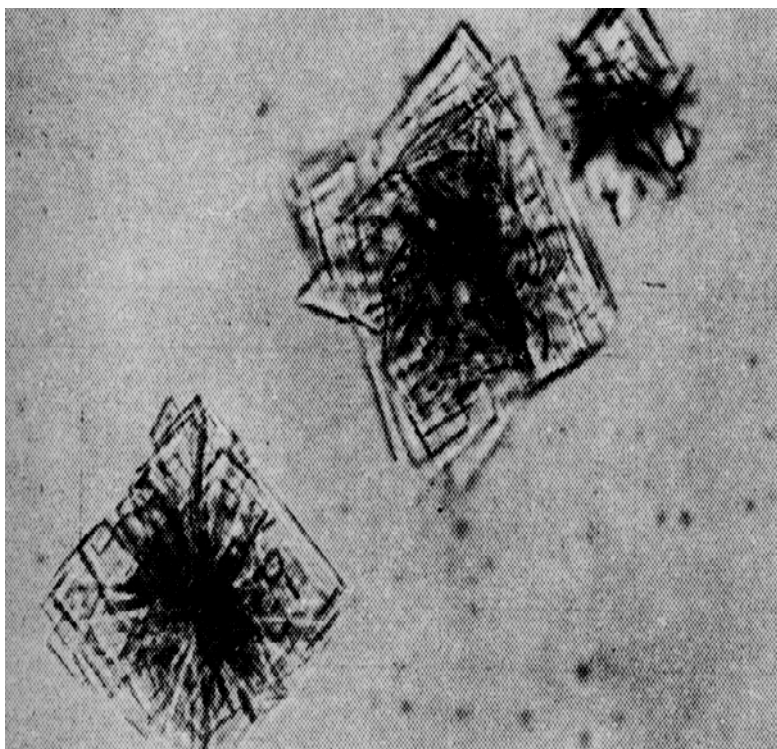


Рис. П-22. Кристаллы продукта взаимодействия папаверина с хлоридом кадмия.

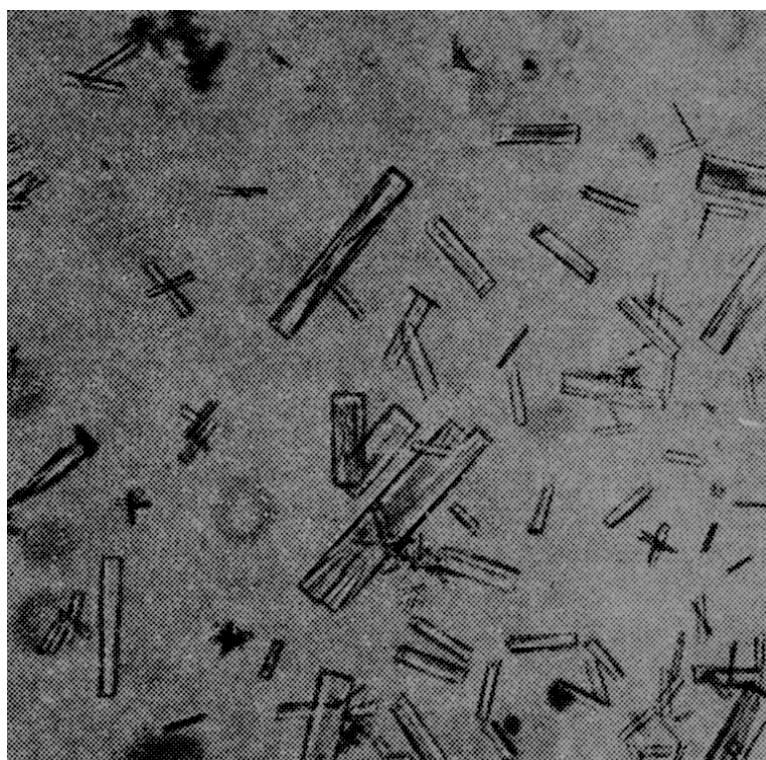


Рис. П-23. Кристаллы продукта взаимодействия стрихнина с платино-хлороводородной кислотой.

Таблица II-5. Цветные реакции некоторых алкалоидов с реагентами

Исследуемые вещества	Реагенты			
	реагент Манделина	реагент Марки	реагент Фреде	реагент Эрдмана
Героин	Фиолетовая	Красная→фиолетовая	Фиолетовая→грязно-зеленая→розовая	
Кодеин	Зеленая → синяя	Зеленая с синеватым оттенком	Зеленая → синеватая	
Морфин	Фиолетовая	Фиолетовая	Фиолетовая	Красная→желтая
Наркотин	Красная→бурая→фиолетовая	Фиолетовая→зеленая→желтая	Сине-зеленая→вишнево-красная	Красная→фиолетово-красная
Папаверин	Сине-фиолетовая	Фиолетовая	Зеленая	Красная
Стрихнин	Фиолетовая→сине-фиолетовая→красная			

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЫ НА АТРОПИН, СТРИХНИН И НИКОТИН

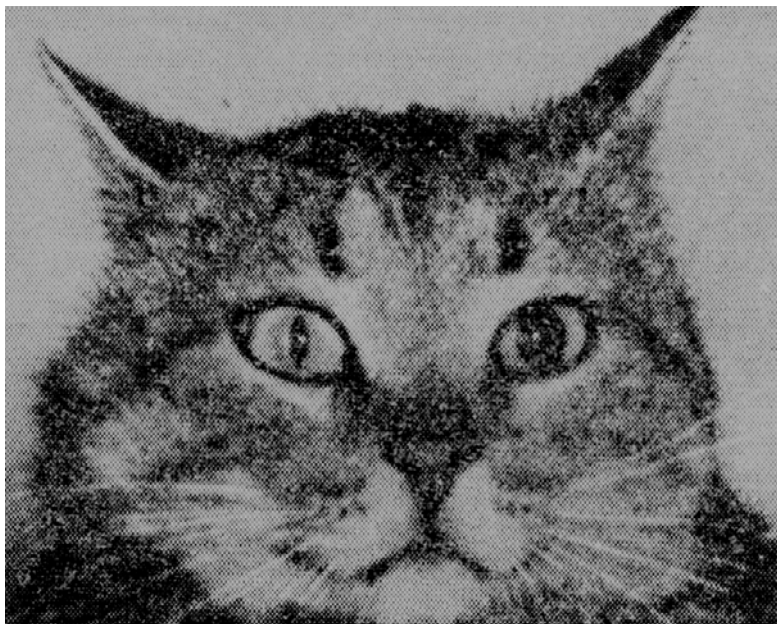


Рис. П-24. Реакция глаза кошки на введение атропина.



Рис. П-25. Лягушка под действием
стрихнина



Рис. П-26. Лягушка под действием
никотина

Полное название учреждения и структурного подразделения, в котором
проводится исследование

ул., дом №, почт. индекс, г.

тел: , факс:

ПОДПИСКА

Мне, (Ф.И.О. эксперта), (дата начала исследования) в соответствии со статьей ... Уголовно-процессуального кодекса Республики Беларусь разъяснены права и обязанности эксперта, предусмотренные статьей ... Уголовно-процессуального кодекса Республики Беларусь.

Об ответственности, установленной законодательными актами, а также об уголовной ответственности за отказ либо уклонение без уважительных причин от исполнения возложенных на меня обязанностей или за дачу заведомо ложного заключения, в соответствии со [статьями ...](#) и ... Уголовного кодекса Республики Беларусь предупрежден.

И.О.Фамилия

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ЭКСПЕРТА

(дата сдачи заключения)

№ (заключения))

Эксперт: государственный медицинский судебный эксперт-химик отдела судебно-химических экспертиз управления лабораторных исследований вещественных доказательств биологического характера управления Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь по области Фамилия, имя, отчество, имеющий высшее фармацевтическое образование и стаж экспертной работы .. лет, первую квалификационную категорию, ученую степень кандидата наук, на основании постановления о назначении судебно-медицинской экспертизы, вынесенного (дата, должность, звание, фамилия, инициалы следователя), по направлению от (дата) (экспертиза №.....) государственного медицинского судебного эксперта отдела общих экспертиз управления судебно-медицинских экспертиз управления Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь по области (фамилия, инициалы эксперта), провела судебно-химическую экспертизу части головного мозга, части легкого, части печени с желчным пузырём, части тонкого кишечника с содержимым, желудка с содержимым, почки, крови и мочи неустановленного мужчины, с целью определения наличия веществ, согласно перечня для обязательного исследования при подозрении на отравление неустановленным ядом.

Обстоятельства дела: "умер в УЗ ".....»

Экспертиза начата: (дата начала исследования)

Экспертиза окончена: (дата окончания исследования)

ПОСТАВЛЕННЫЕ ПЕРЕД ЭКСПЕРТОМ ВОПРОСЫ

"Для определения наличия наркотических, психотропных препаратов, этиленгликоля, при отрицательном результате общехимическое исследование, кроме тяжелых металлов, формальдегида и количественного определения этанола."

ПРЕДОСТАВЛЕННЫЕ В РАСПОРЯЖЕНИЕ ЭКСПЕРТА МАТЕРИАЛЫ

Направление на судебно-химическую экспертизу, копия постановления о назначении судебно-медицинской экспертизы, восемь емкостей с кровью, мочой и внутренними органами.

ИССЛЕДОВАНИЕ

Описание объекта: (дата начала исследования) в отдел доставлены восемь полимерных емкостей белого цвета номинальной вместимостью 0,5л. Емкости закрыты крышками из полимерного материала, обтянуты поверх крышек прозрачным полимерным материалом и обвязаны в верхней части белыми нитками. Свободные концы ниток вклеены в бумажные бирки с круглым оттиском печати голубого цвета: «"....." и с печатным (выполненным черным красителем) и рукописным (выполненным синим красителем) пояснительным текстом. Визуальным осмотром установлено, что целостность упаковки и опечатывания объектов не нарушены. В емкости с пояснительным текстом на бирке: «.....часть головного мозга от трупа.....» находился фрагмент головного мозга светло-розового цвета, массой 353 г, без запаха разложения, pH 5-6 по универсальной индикаторной бумаге (см. таблицу фотоснимков, фото 1, 2). (Описывается содержимое емкостей с пояснительным текстом на бирке). Цвет объектов описывали согласно личному цветовосприятию эксперта при естественном дневном освещении. Перечень и описание предоставленных для экспертизы объектов соответствует таковым в сопроводительных документах.

Химическое исследование:

1. 1 мл крови и 5 мл дистиллированной воды помещали в виалу для парофазного анализа объемом 22 мл, герметично укупоривали. Виалу переносили в устройство для автоматического дозирования парогазовой фазы (автосамплер) "Agilent 7697A". Условия пробоподготовки в автосамплере - температура нагревателя - 95°C, время экспозиции при данной температуре - 5 минут. Температура дозирующей петли - 100°C, температура подводящей линии - 110°C. Объем парогазовой фазы - 1000 мкл. Пробу анализировали на газовом хроматографе "Agilent 7890B", параллельно на двух капиллярных колонках: DB-1 60 м x 0,32 мм, Df=1 мкм (канал А) и колонка DB-Waxetr 60 м x 0,32 мм, Df=1 мкм (канал В). Условия газохроматографического определения: температура испарителя - 250°C, температура детекторов - 260°C, тип детекторов - пламенно-ионизационный детектор. Режим термостата колонки: начальная температура - 40°C, время экспозиции при данной температуре - 6 минут, нагрев до температуры 100°C со скоростью 10°C/мин, время экспозиции при данной температуре - 1 минута, нагрев до температуры 250°C со скоростью 15°C/мин, время экспозиции при данной температуре - 6 минут. Расход воздуха - 240 мл/мин, расход водорода - 30 мл/мин. Газ-носитель - гелий, режим стабилизации расхода газа-носителя - 3 мл/мин. Разметку хроматограммы выполняли в автоматическом режиме с помощью прикладного программного обеспечения "GC-HSS (offline)" при соотношении сигнал/шум, равном 5:1. Идентификацию проводили по библиотеке файла метода LOS_2017-LOS2_MMM.M, наработанной ранее. На

колонке DB-1 при указанных режимах идентифицирован пик вещества со временем удерживания 4,168 мин, входящий в библиотеку метода как этанол (см. приложение, файл хроматограмм blood.D, рис.1, лист 1). На колонке DB-Waxetr при указанных режимах идентифицирован пик вещества со временем удерживания 10,656 мин, входящий в библиотеку метода как этанол (см. приложение, файл хроматограмм blood.D, рис.2, лист 1).

2. 1 мл мочи исследовали, как описано в п.1. Идентификацию проводили по библиотеке файла метода LOS_2017-LOS2_MMM.M, наработанной ранее. На колонке DB-1 при указанных режимах идентифицирован пик вещества со временем удерживания 4,166 мин, входящий в библиотеку метода как этанол (см. приложение, файл хроматограмм urine.D, рис.3, лист 2). На колонке DB-Waxetr при указанных режимах идентифицирован пик вещества со временем удерживания 10,656 мин, входящий в библиотеку метода как этанол (см. приложение, файл хроматограмм urine.D, рис.4, лист 2).

3. 1 г головного мозга исследовали, как описано в п.1. Идентификацию проводили по библиотеке файла метода LOS_2017-LOS2_MMM.M, наработанной ранее. На колонке DB-1 при указанных режимах идентифицирован пик вещества с временем удерживания 4,161 мин, входящий в библиотеку метода как этанол (см. приложение, файл хроматограмм mozg.D, рис.5, лист 3). На колонке DB-Waxetr при указанных режимах идентифицирован пик вещества со временем удерживания 10,652 мин, входящий в библиотеку метода как этанол (см. приложение, файл хроматограмм mozg.D, рис.6, лист 3)

(Описываются методики исследования всех биологических объектов с применением методов ГЖХ, ТСХ, иммуноферментного метода и приводятся полученные результаты).

Фотофиксацию способа упаковки и опечатывания объектов экспертизы, результатов исследований проводили цифровой фотокамерой Canon PowerShot A520.

В процессе производства экспертизы израсходовано 99,5мл крови, 67 мл мочи, 2г головного мозга, 2г легкого, 53г желудка, 76г печени, 28г кишечника и 51г почки. Емкости с остатками объектов упакованы и опечатаны печатью «Для экспертиз №2 Управление лабораторных исследований вещественных доказательств биологического характера Управление по Витебской области Государственный комитет судебных экспертиз Республики Беларусь». Емкости переданы в архив биоматериала (срок хранения 1 год со дня окончания экспертизы).

Информационные источники, использованные при производстве экспертизы:

ВЫВОДЫ

На основании результатов судебно-химической экспертизы объектов из трупа неустановленного мужчины, следует: 1) в крови, моче, головном мозге и легком, исследованных раздельно, обнаружен этанол, не обнаружены метанол, ацетон, изопропанол, пропанол, изобутанол, бутанол, изопентанол, пентанол, дихлорэтан, хлороформ, трихлорэтилен, перхлорэтилен, толуол, этилацетат, бутилацетат, амилацетат, орто-ксилол, пара-ксилол, мета-ксилол, нитробензол; 2) в крови, желудке, моче и печени, исследованных раздельно, обнаружен димедрол, не

обнаружены аминазин, дипразин, левомепромазин (тизерцин), тиопроперазин, тиоридазин, трифтазин, азалептин, дротаверин, папаверин, этализин, имипрамин, верапамил, амитриптилин, анаприлин, карбамазепин, эфедрин, анальгин, ацетилсалициловая кислота, салициловая кислота, барбамил, барбитал, этаминал натрия, циклобарбитал, тиопентал, фенobarбитал; содержание димедрола в крови составило 0,9мкг/мл; 3) в печени, моче, крови и почке, исследованных отдельно, не обнаружены морфин, кодеин; 4) в крови и моче, исследованных отдельно, не обнаружен метадон, амфетамин, метамфетамин; 5) в моче не обнаружены трамадол, кокаин, каннабиноиды; 6) в кишечнике, моче и почке, исследованных отдельно, не обнаружены диазепам, оксазепам, нитразепам, феназепам, хлордиазепоксид, парацетамол; 7) в крови, моче, почке и печени, исследованных отдельно, не обнаружен этиленгликоль; 8) в крови, желудке, кишечнике, исследованных отдельно, не обнаружен формальдегид 9) активность холинэстеразы в исследуемой крови составила 70,4 мкмоль/с·л; активность холинэстеразы в контрольной крови составила 75,2 мкмоль/с·л; исследование на наличие фосфорорганических соединений (карбофос, метафос, хлорофос, дихлорофос, хлорпирифос, хлорфенвинфос, базудин) не проводилось в связи с тем, что активность холинэстеразы не подавлена.

Приложение: на ____ л., в 1 экз.

Государственный медицинский судебный
эксперт-химик.....(подпись)

И.О.Фамилия

фамилия (телефон)
дата.

Приложение.....
к заключению эксперта.
от (дата) № (заключения)
Лист 1

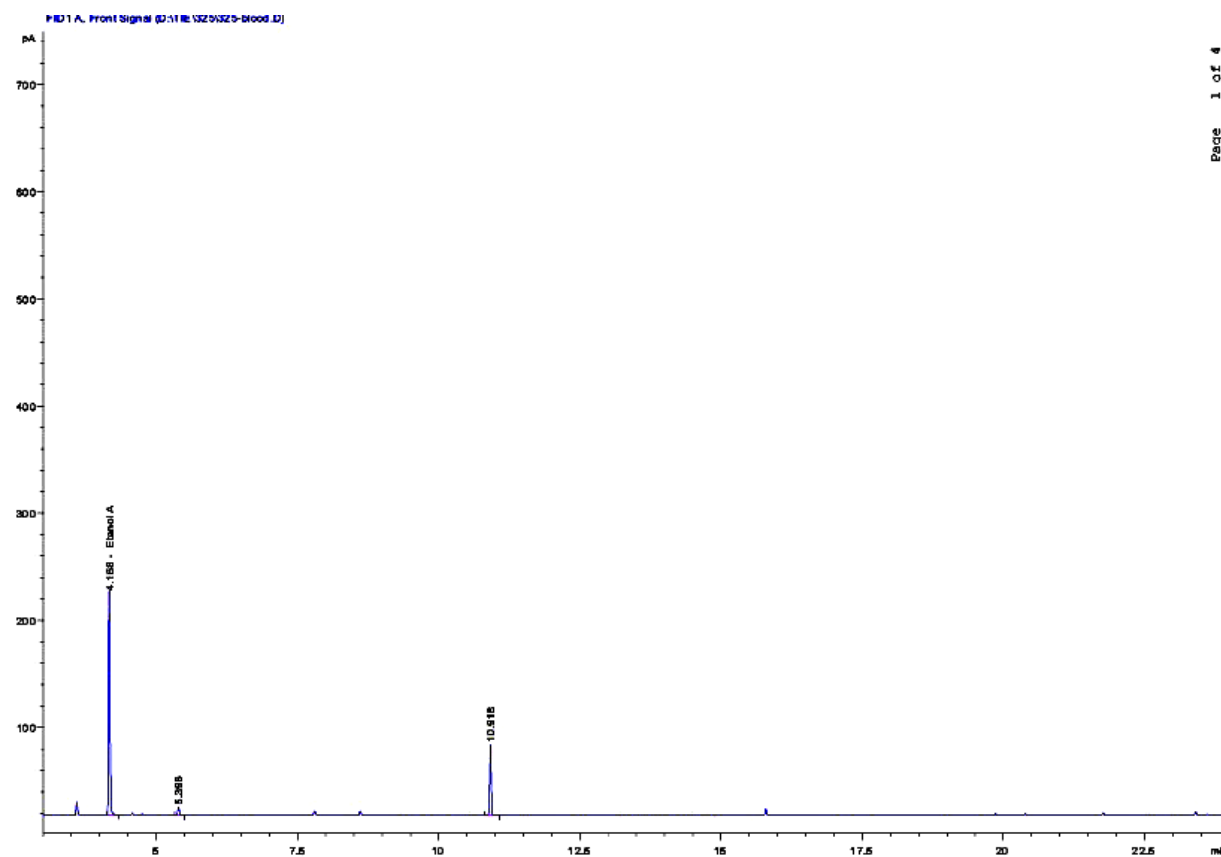


Рис. 1. Хроматограмма ГЖХ исследования крови (ПГФ, колонка DB-1, ДИП).

Государственный медицинский
судебный эксперт-химик

И.О. Фамилия

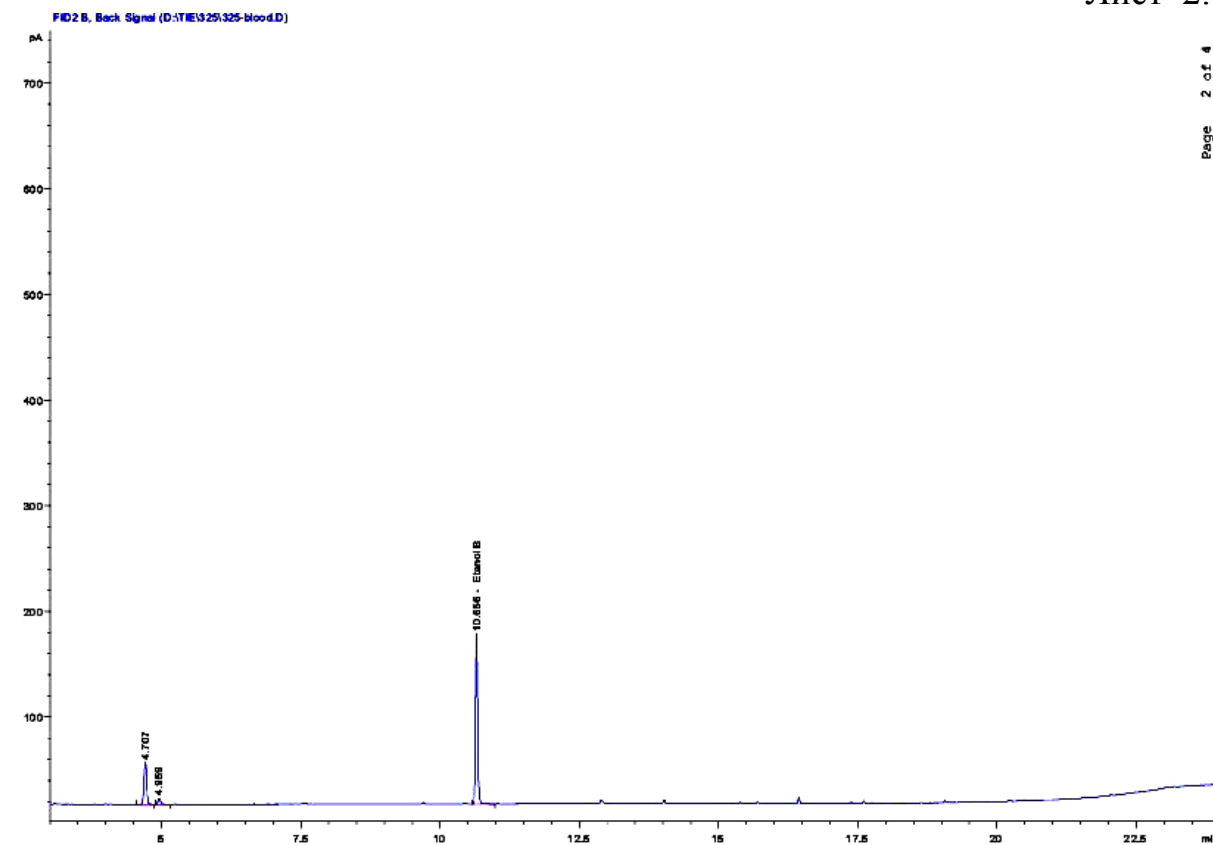


Рис. 2. Хроматограмма ГЖХ исследования крови (ПГФ, колонка DB-Waxetr, ДИП).

Государственный медицинский судебный
эксперт-химик

И. О. Фамилия

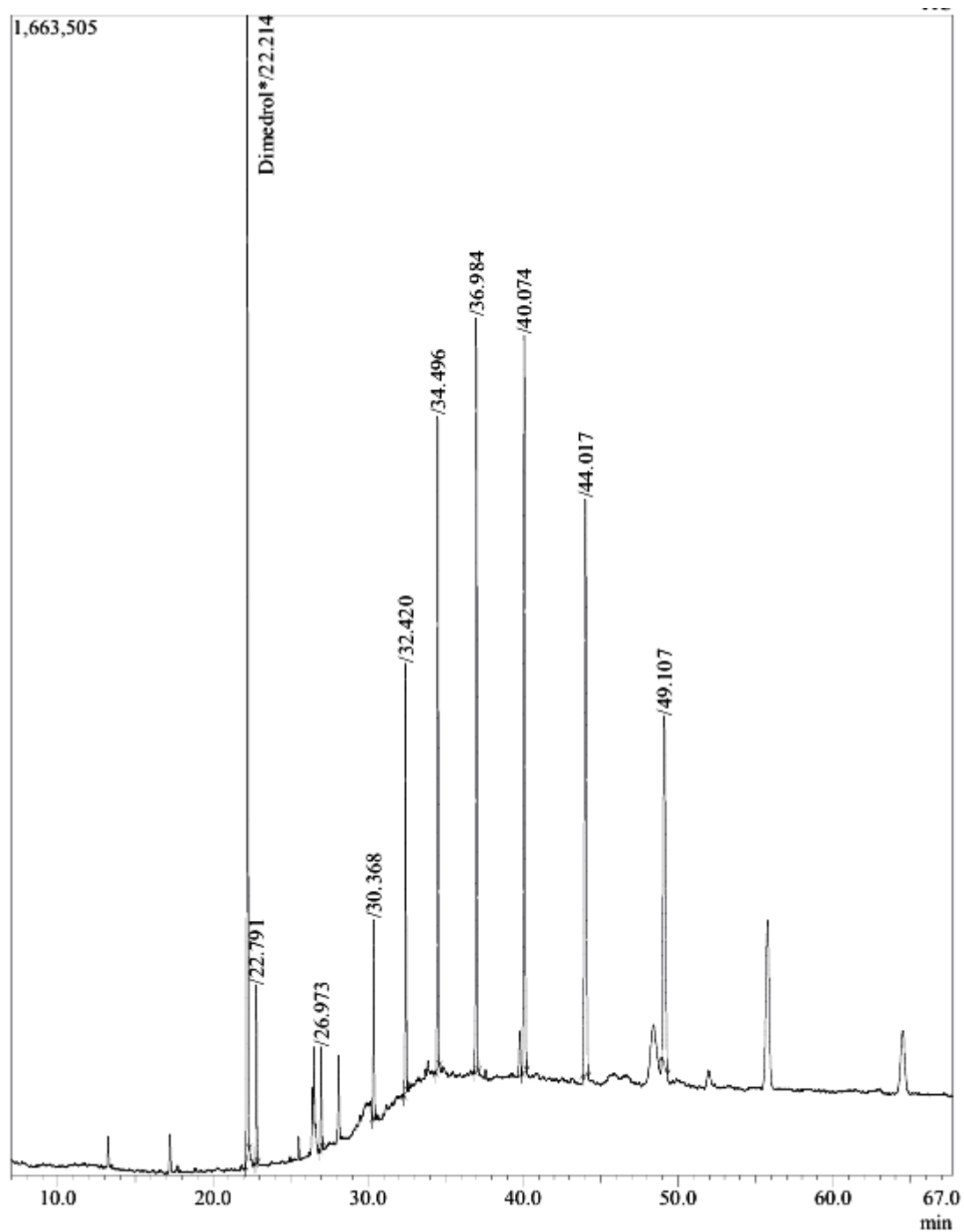


Рис. 38: Хроматограмма ГХМС-исследования метанольного раствора сухого остатка щелочного извлечения из печени.

Государственный медицинский судебный
эксперт-химик

И. О. Фамилия

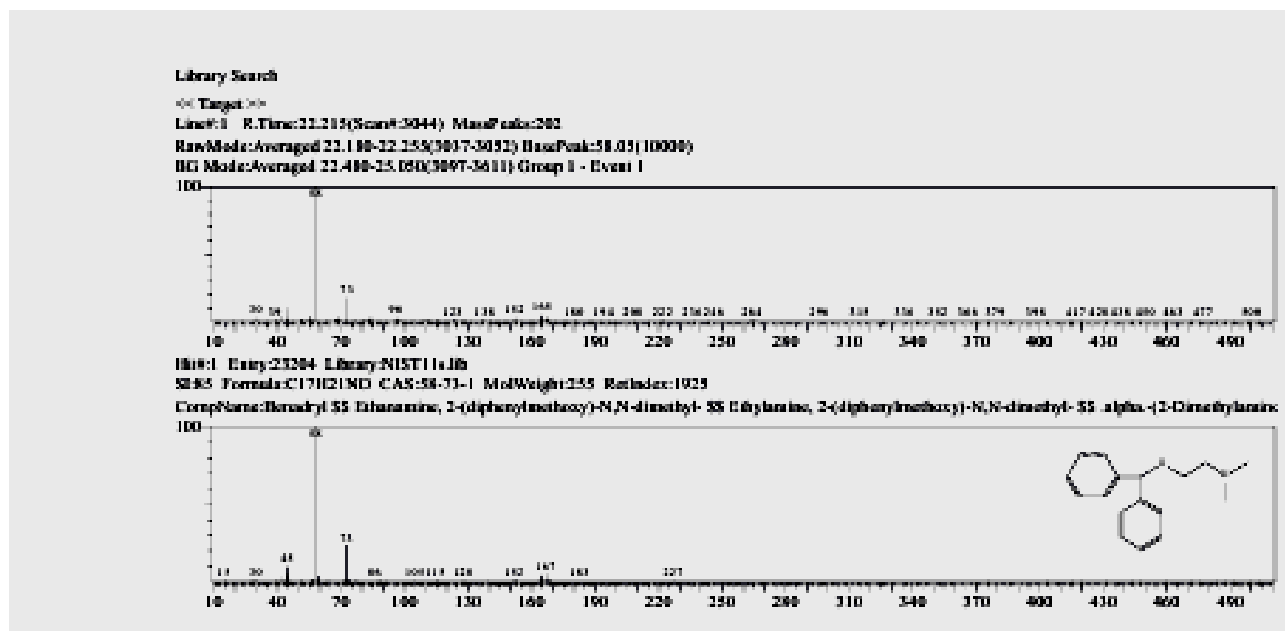


Рис. 39: Результаты поиска по библиотеке Nist11.lib пика со временем удерживания 22,175 мин (ГХМС-исследования метанольного раствора сухого остатка щелочного извлечения из печени).

Государственный медицинский судебный
 эксперт-химик

И. О.Фамилия

Таблица П-6. Зависимость степени экстракции алкалоидов от pH и природы экстрагента

Алкалоид	Органический растворитель	pH начала экстракции	Интервал pH, соответствующий максимуму экстракции	Максимальное количество экстрагируемого алкалоида, %
Анабазин	Хлороформ	1,9	9,7-11,7	94-95
	Дихлорэтан	1,9	9,7-11,7	61-71
	Диэтиловый эфир	2,4	9,2-11,7	21-23
	Бензол	3,5	9,7-11,7	60-70
Атропин	Дихлорэтан	6,5	9,5-11,5	90-93
	Хлороформ	5,9	9,0-11,5	82-85
	Бензол	5,8	10,5-12,0	72-75
	Эфир	6,0	9,5-12,0	53-60
	Бензин	7,2	9,0-12,0	27-30
	Петролейный эфир	7,2	9,0-12,0	25-30
Бруцин	Хлороформ	2	7,5-12,0	92-96
	Эфир	2	8,0-12,0	11,5-13,3
	Бензол	4	9,5-12,0	93-96
	Изоамиловый спирт	2	8,9-12,0	94-98
	Бензин	3,2	6,5-12,0	7,5-8,0
Галантамин	Хлороформ	3,0	8,0-10,0	97-99
	Дихлорэтан	4,0	9,0-10,0	91-94
	Диэтиловый эфир	5,0	10,0-11,0	37-38
	Бензол	5,0	9,0-10,0	84-88
Гиосциамин	Хлороформ	7,2	10,0-12,0	80,0-83
	Эфир	6,0	10,5-11,8	70,0-72,0
	Бензол	7,2	10,0-12,0	80,0-83
	Дихлорэтан	4,9	9,5-11,5	90,0-93,0
	Бензин	7,4	10,5-12,0	20,0-22,0
	Петролейный	5,8	10,5-12	20,0-24,0

	эфир			
Кодеин	Хлороформ	4,0	8,0-8,5	86-88
	Бензол	5,0	8,0-8,5	77-80
	Эфир	7,0	8,0-8,5	25-29
	Изоамиловый спирт	4,0	8,0-8,5	83-85
Кокаин	Хлороформ	3,0	7,0-8,5	80-83
	Эфир	4,0	8,0-8,5	57-62
	Бензол	4,0	7,0-8,5	68-70
	Изоамиловый спирт	4,0	8,0-8,5	52-55
Колхицин	Хлороформ	1,5	4,0-8,0	90-96
	Дихлорэтан	1,5	4,0-7,0	91-93
	Бензол	1,5	4,0-8,0	20-25
Кофеин	Хлороформ	1,8	4,0-5,5	96-98
	Дихлорэтан	1,8	4,0-5,5	82-86
	Диэтиловый эфир	1,8	4,0-5,5	3-4
Морфин	Хлороформ	5	8,6-10,2	28-30
	Эфир	6	8,0-9,0	8-9
	Бензол	6	8,5-9,5	4-5
	Изоамиловый спирт	5	8,5-9,5	73-75

Пахикарпин	Хлороформ	3,0	9,8-10,8	86-88
	Эфир	3,0	9,8-10,8	70-77
	Бензол	3,0	9,8-10,8	85-87
	Изоамиловый спирт	3,0	9,8-10,8	90-99
	Дихлорэтан	3,0	9,8-10,8	88-90
Платифиллин	Хлороформ	4,0	9,0-12,0	91-99
	Эфир	6,0	9,0-12,0	69-70
	Бензол	5,0	9,0-12,0	90-93
	Дихлорэтан	5,0	9,0-12,0	90-93
Сальсолин	Хлороформ	5	8,0-8,5	72-76
	Эфир	6	8,0-8,5	12-15,5
	Бензол	6	8,0-8,5	16-18
	Изоамиловый спирт	2	8,0-8,5	74-78
Скополамин	Хлороформ	5,0	8,75-10,5	88,0-90,0
	Эфир	6,7	9,75-10,5	40,0-43,0
	Бензол	4,9	9,0-10,0	76,0-78,0
	Дихлорэтан	4,9	9,5-11,0	86,0-90,0
	Бензин	–	7,0-12,0	3,0-5,0
	Петролейный эфир	–	7,0-12,0	3,0-5,0

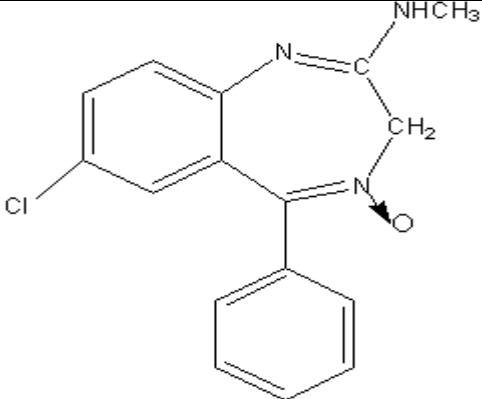
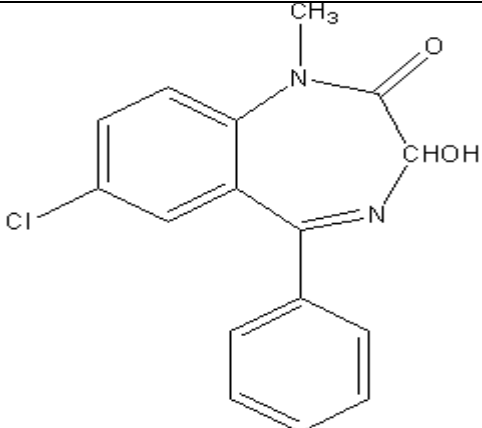
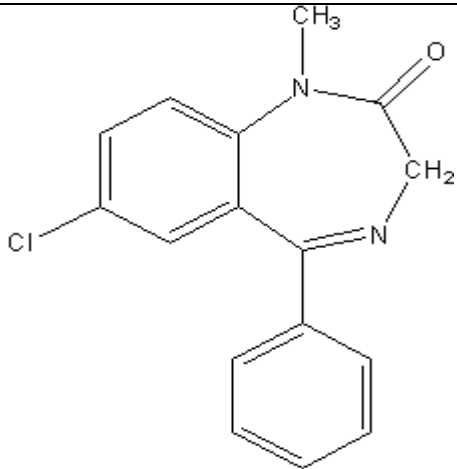
Стрихнин	Хлороформ	2,0	8,9-12,0	92-94
	Эфир	4,0	9,8-12,0	63-65
	Бензол	3,8	8,9-12,0	89-91
	Изоамиловый спирт	3,0	9,0-12,0	96-98
	Бензин	4,0	10,4-12,0	34-37
Хинин	Хлороформ	4,0	9,0-10,0	79-82
	Эфир	5,0	9,0-10,0	38-48
	Бензол	5,0	9,0-10,0	65-67
	Изоамиловый спирт	3,0	9,0-10,0	83-85

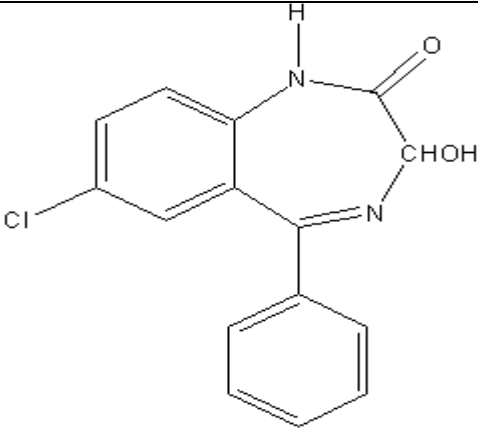
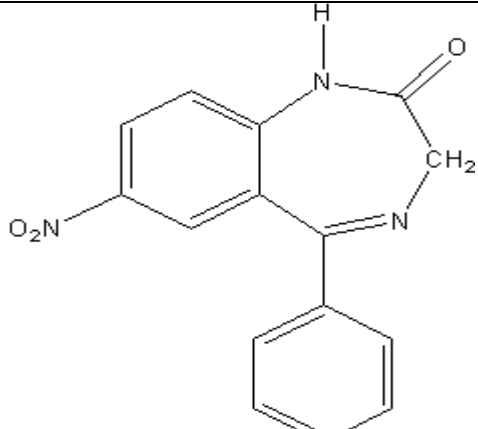
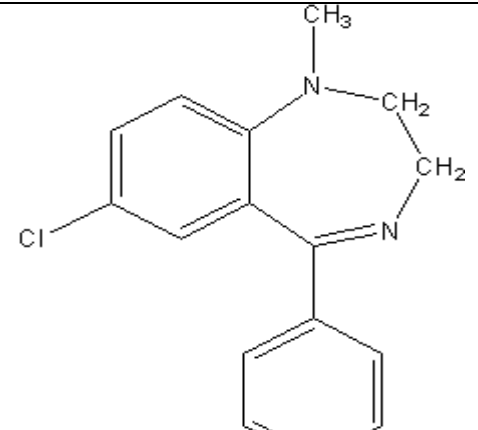
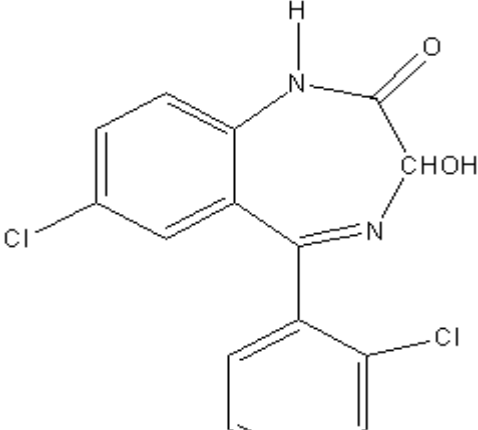
**Таблица П-7. Чувствительность некоторых общеалкалоидных реактивов
по отношению к алкалоидам**

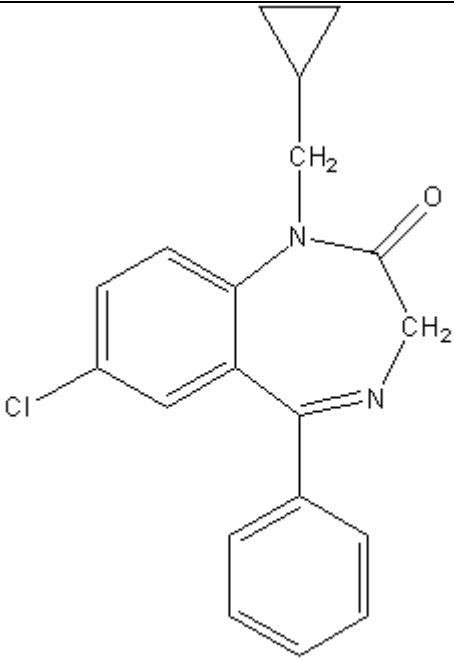
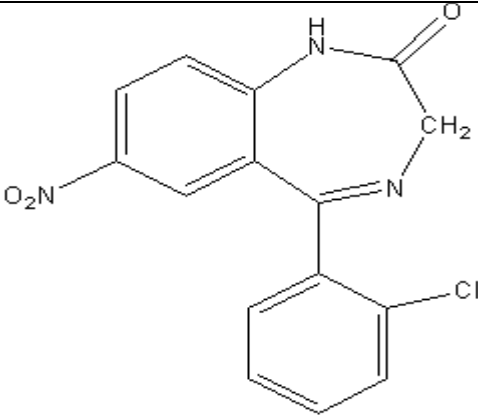
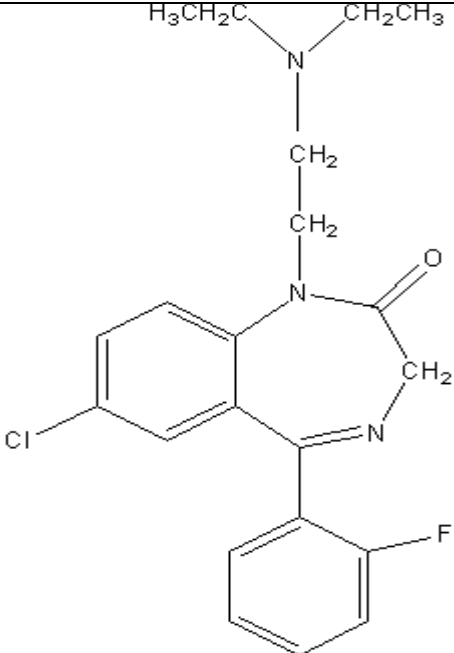
Название алкалоида	Реактив						
	Бушарда (раствор I ₂ /KI)	Драгендорфа (раствор VCl ₃ /KI)	Майера (раствор HgI ₂ /KI)	Зонненштейна (фосфорномолибденовая кислота H ₃ PO ₄ ·12MoO ₃ ·2H ₂ O)	Шейблера (фосфорновольфрамовая кислота H ₃ PO ₄ ·12WO ₃ ·2H ₂ O)	Бертрана кремневольфрамовая кислота 12WO ₃ ·SiO ₂ ·4H ₂ O	пикриновая кислота C ₆ H ₂ (OH)(NO ₂) ₃
Аконитин	1:22000	1: 11000	1:12800		1:40000	1:45000	Не дает осадка
Апоморфин	1:10000	1:20000	1:1200				
Ареколин	1:1000	1:300000	1:100	1:5000	Не дает осадка	1:5000	1:100
Атропин	1:30000	1:10000	1:2000	1:10000	1:1000	1:40000	1:200
Бруцин	1:65000		1:50000	1:1000000	1:500000	1:160000	
Кодеин	1:100000	1:50000	1:4000	1:50000	1:120000	1:35000	1:600
Кокаин	1:100000	1:160000	1:160000	1:50000	1:1000000	1:200000	1:1500
Кониин	1:10000	1:10000	1:1000	1:5000	1:1000	1:1000	Не дает осадка
Морфин	1:100000	1:16000	1:2500	1:33000	1:33000	1:12000	Не дает осадка
Наркотин	1:50000	1:40000	1:50000	1:400000	1:400000	1:125000	1:4000
Никотин	1:1000	1:40000	1:15000	1:40000	1:500000	1:500000	1:1000
Папаверин	1:10000	1:10000	1:50000	1:10000	1:200000		
Пахикарпин	1:70000	1:40000	1:60000	1:10000			1:3000

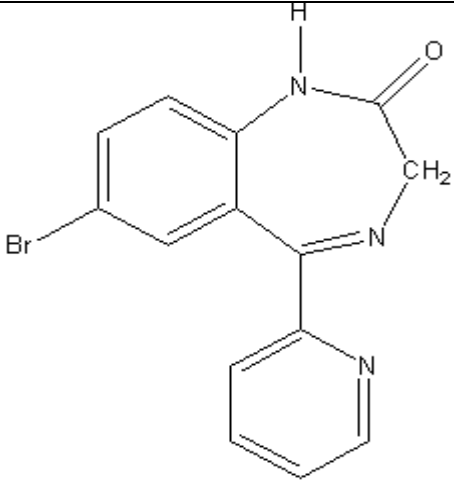
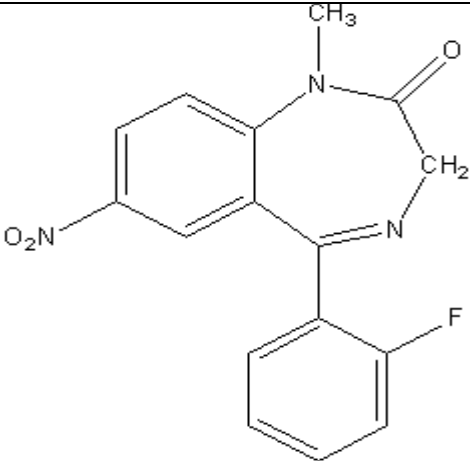
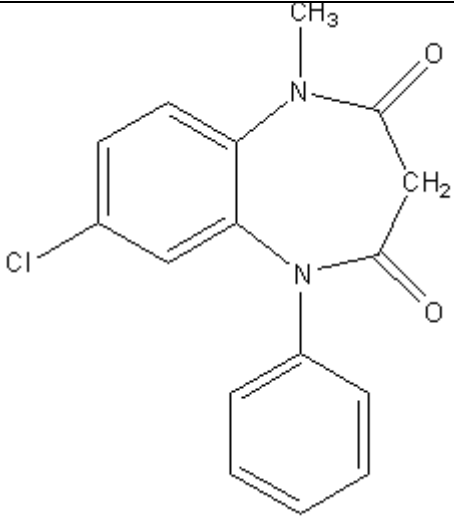
Пилокарпин	1:25000		1:60000	1:200000	1:200000	1:500000	1:700
Платифиллин	1:80000	1:10000	1:3500	1:11000	1:20000		1:300
Стрихнин		1:400000	1:400000		1:600000	1:300000	1:9000
Хинин	1:200000	1:40000	1:100000	1:40000	1:500000	1:100000	
Эзерин (физостигмин)	1:25000	1:25000			1:25000		
Сальсолин	1:750	1:4000	1:250	1:500			1:100

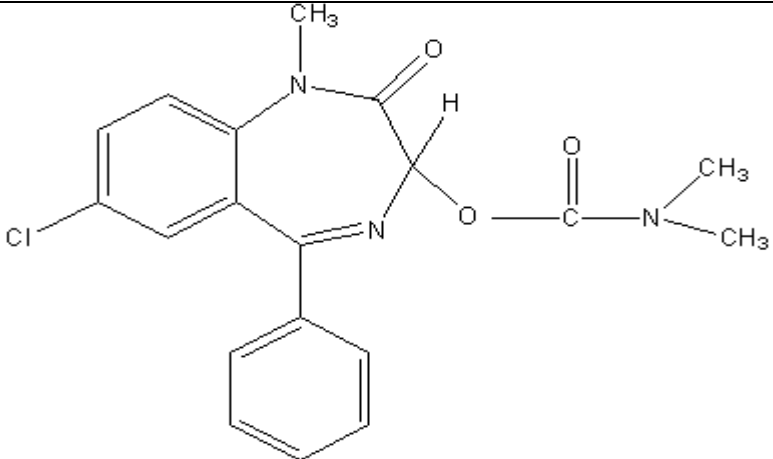
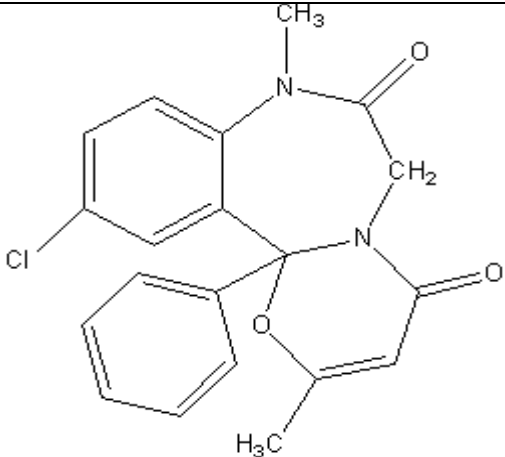
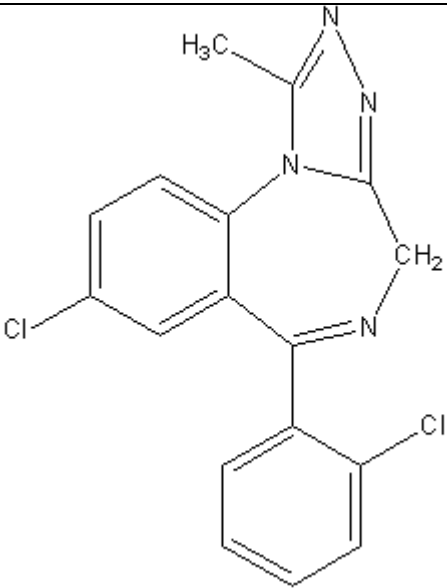
Таблица П-8. Структурные формулы некоторых производных 1,4-бензодиазепина

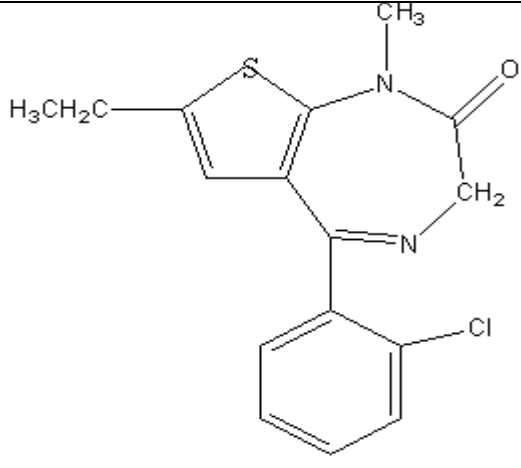
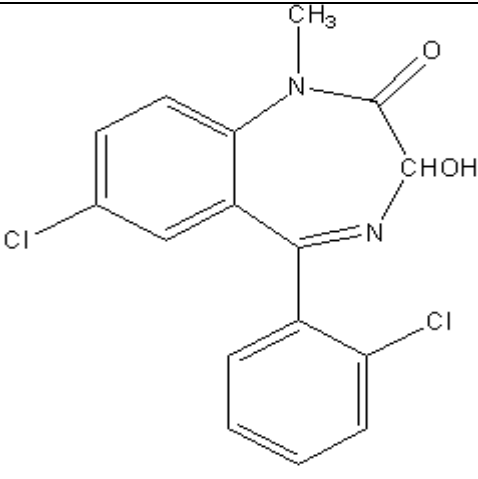
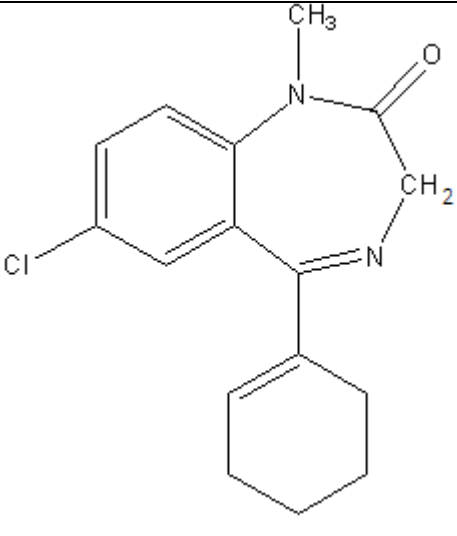
Вещество	Структурная формула
Хлордiazепоксид (либриум)	
Тсмазепам (3-гидроксидиазепам)	
Диазепам (валиум)	

<p>Оксазепам (адумбран, пракситен, серакс, серенал - Д)</p>	
<p>Нитразепам (мотадан, могадон)</p>	
<p>Медазепам (нобриум)</p>	
<p>Лоразепам (тавор, ативан, теместа)</p>	

<p>Празепам (дометрин, верстран)</p>	
<p>Клоназепам (ривотрил)</p>	
<p>Флуразепам (далмадорм, далмане)</p>	

<p>Бромазепам (лексотанил, лексотан)</p>	 <chem>O=C1CN(C2=CC=CC=C2Br)C(=N1)C3=CC=CC=N3</chem>
<p>Флунитразепам (рогипноль)</p>	 <chem>O=C1CN(C2=CC=CC=C2[N+](=O)[O-])C(=N1)C3=CC=C(C=C3)F</chem>
<p>Клобазам (фриалум)</p>	 <chem>O=C1CN(C2=CC=CC=C2Cl)C(=O)N1C3=CC=CC=C3</chem>

<p>Камазепам (альбего)</p>	
<p>Кетазолам</p>	
<p>Триазолам</p>	

Клотиазепам	
Лорметазепам	
Тетразепам	

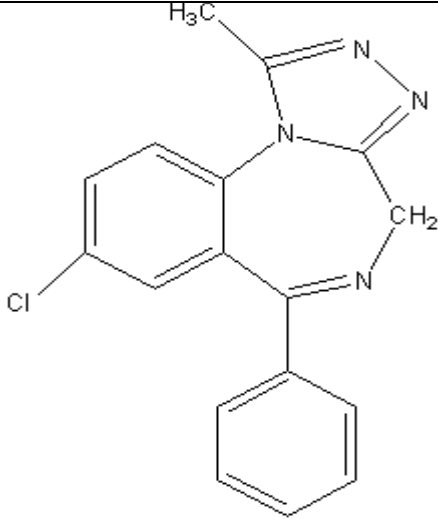
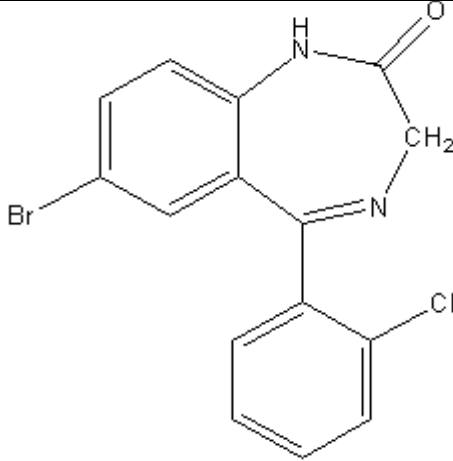
<p>Алпразолам</p>	 <p>The chemical structure of Alprazolam consists of a benzodiazepine core. It features a benzene ring fused to a seven-membered diazepine ring. The benzene ring has a chlorine atom at the 4-position. The diazepine ring has a methyl group at the 2-position, a methylene group at the 3-position, and a phenyl group at the 5-position.</p>
<p>Феназепам</p>	 <p>The chemical structure of Fenazepam consists of a benzodiazepine core. It features a benzene ring fused to a seven-membered diazepine ring. The benzene ring has a bromine atom at the 4-position. The diazepine ring has a carbonyl group at the 2-position, a methylene group at the 3-position, and a 2-chlorophenyl group at the 5-position.</p>

Таблица П-9. Цвет зон поглощения аминобензофенонов.

Вещество	Образующийся бензофенон	Цвет зоны
Бромазепам	(2-Амино-5-бромобензоил)- пиридин (АББ, АББП)	Красно-фиолетовый
Камазепам	2-метиламино-5- хлоробензофенон (МАХБ)	Желтоватый
Хлордiazепоксид	2-Амино-5- хлоробензофенон (АХБ)	Фиолетовый
Клобазам	1-Амино-2-(фениламино)-4- хлоробензен	Фиолетовый
Клоназепам	2-Амино-5-нитро-2'- хлоробензофенон (АНХБ)	Красно-фиолетовый
7-Аминоклоназепам	2,5-Диамино-2'- хлоробензофенон (ДАХБ)	Сине-фиолетовый
Хлоразепам	2-Амино-5- хлоробензофенон (АХБ)	Фиолетовый
Клоксазолам	2-Амино-5,2'- дихлоробензофенон (АДБ)	Фиолетовый
Делоразепам	2-Амино-5,2'- дихлоробензофенон (АДБ)	Фиолетовый
Диазепам	2-Метиламино-5- хлоробензофенон (МАХБ)	Желтоватый
Флудиазеапам	Изомеры 2-метиламино-5- хлоро-2'- флуоробензофенона (МХФБ [1], ХФМБ [2])	[1] Нет окрашивания [2] Фиолетовый
Флунитразепам	2-Метиламино-5-нитро-2'- флуоробензофенон (МНФБ)	Желтоватый
Флуразепам	2-Амино-5-хлоро-2'- флуоробензофенон (АХФБ)	Фиолетовый
Галазепам	2-(2,2,2-Трифлуорэтил)- амино-5-хлоробензофенон (ТХБ)	Желтоватый
Галоксазолам	2-Амино-5-бromo-2'-	Фиолетовый

	флуоробензофенон (АБФБ)	
Кетазолам	2-Метиламино-5-хлоробензофенон (МАХБ)	Желтоватый
Лоразепам	2-Амино-5,2'-дихлоробензофенон (АДБ)	
Лорметазепам	2-Метиламино-2',5-дихлоробензофенон (МДБ)	Желтоватый
Медазепам	2-Метиламино-5-хлоробензофенон (МАХБ)	Желтоватый
Мидазолам	2-Амино-5-хлоро-2'-флуоробензофенон (АХФБ)	Фиолетовый
Ниметазепам	2-Метиламино-5-нитробензофенон (МНБ)	Желтоватый
Нитразепам	2-Амино-5-нитробензофенон (АНБ)	Красно-фиолетовый
7-Аминонитрозепа	2,5-Диаминобензофенон (ДАБ)	Фиолетовый
Нордазепам	2-Амино-5-хлоробензофенон (АХБ)	Фиолетовый
Оксазепам	2-Амино-5-хлоробензофенон (АХБ)	Фиолетовый
Оксазолам	2-Амино-5-хлоробензофенон (АХБ)	Фиолетовый
Пиназепам	2-(2-Пропиниламино)-5-хлоробензофенон (ХПБ, ПХБ)	Желтоватый
Празепам	2-(Циклопропилметил)-амино-5-хлоробензофенон (ЦХБ, ЦМХБ)	Желтоватый
Темазепам	2-Метиламино-5-хлоробензофенон (МАХБ)	Желтоватый

Таблица П-10. Фармакокинетические характеристики некоторых веществ, имеющих токсикологическое значение.

Наименование	Доза мг/день	pKa	lgP	Vd л/кг	PrBd %	T ^{1/2} час	CL мл/мин	AU %
Азалептин	100-500	8,0	4,3	5	низкий	4,5-7,5		низкий
Азапропазон	600-1200		1,0	0,2	99	8-24	7-14	60
Азатиоприн	1-5/кг	8,2	0,1		30	0,5		10
Акрихин	100	7,7; 10,3	6,2		90	120		
Алклофенак	1500-3000	4,6	2,5	0,1	>99	3		
Аллопуринол	100-600	9,4	-0,6	0,6	<5	0,5-2	800	низкий
Алфентанил	0,03/кг в/в	6,5	2,2	0,7	90	1-2	330	
Альпровалан	1-3	2,4	3,2	1	70	6-20	70	20
Альпренолол	100	9,6	1,0	1-3	76-85	2-3	117-450	5
Амилорид	10-20	8,7		5	низкий	6-10	500	50
Амидопирин	1500	5,0	1,0	0,86	30	2-3	480	
Аминазин	40-150	9,3	3,4	21	95-98	7-120	630	<5
Амитриптилин	50-100	9,4	5,0	15	91-97	8-51	850	<5
Амоксициллин	750-1500	2,4	0,3	0,2-0,4	20	1	200-400	50-70
Амфетамин	20-100	9,9	1,8	3-4	15-40	4-12		1-75
Амфотерацин В	800	5,5		4	>90	360	28	<10
Анаприлин	160-320	9,5	1,3	3	85-95	3-4	1000	<5
Антипирин	10/кг в/в	1,5	0,4	0,5	низкий	8-12	50	
Апрессин	50-100	6,2; 7,1	1,0	3-8	90	2	3000	<1
Апробарбитал		8,1				14-34		
Аспирин	1200-8000	3,5	-1,1	0,15-0,25	70	0,3	650	<1
Атенолол	50-100	9,6	-1,5	1,1	<5	5-9	100-180	40-50
Атропин	0,3-3,0 в/в	9,9	1,8	2-3	50	2-4	1000	50

Наименование	Доза мг/день	pKa	lgP	Vd л/кг	PrBd %	T ^{1/2} Час	CL мл/мин	AU %
Ацebutалол	400	9,4	-0,4	1,2	20	3-6	500	10-55
Ацетилцистеин	600	9,5	-0,6	0,4	64-78	6	Медл.	
Ацетогексамид	250-1500	6,6	2,4	0,2	75-95	0,3-1,3		низкий
Бакампидиллин	800-2400	6,8	2,0					низкий
Барбамил	100-200	7,9	1,6	1,0	40-60	8-40	35	1
Барбитал	300-600	8,0		0,5	20	2 дня		
Бендрофлюазид	5-10	8,5		1-2	95	4-9	250	30
Бензипенициллинано вокаиновая соль	600-2400	2,8	1,8	0,4	45-65	0,5-1	500	20-85
Беноксапрофен	100	3,5	3,2			27		<10
Бенорилат	4500-6000		2,2			1		<1
Бетаметазон	0,8 ингал		1,8	1,8	64	6-7	180	
Бетанидин	30-200	12,0			<10	2-6		50-85
Бигумаль	100-300	2,3; 10,4		2,9	75-90	82		30
Бромазепам	3-18	2,8; 11,0	1,7	0,9	40-70	8-19	40	<5
Бромгексин	24-64	8,5	4,9			6		<1
Бромокриптин	10-80	4,9	6,6	3	90-96	3	930	<5
Бупренорфин	0,6-1,6	8,5; 10,0	3,2	2,5	96	2-6	1200	2,5
Бупивакаин	150 эпидур	8,1	3-4	0,4-1	96	2-6	580	5
Бутадион	300-600	4,5	3,2	0,17	99	70	2	
Бутамид	250-3000	5,3	2,3	0,1-0,2	90-95	4-12	20	<5
Бутобарбитал	100-200	8,0	1,7	0,8	26	34-42	15	5-9
Бутофанол	16	8,6		5		2-3		5
Бутриптилин	75-150		5,1		>90	20		<2
Вальпроевая к-та		4,8		0,1-0,4		8-12		
Ванкомицин	500-2000 в/в			0,4-1	10-55	4-10	75	90-100

Наименование	Доза мг/день	pKa	lgP	Vd л/кг	PrBd %	T ^{1/2} Час	CL мл/мин	AU %
Варфарин	3-9	5,0	2,5	0,1-0,2	97-99	15-85	1,5-6,0	<1
Верапамил	120-480	8,9	3,5	4-5	90	2-7	700-1400	<5
Вибрамицин	100	3,5; 9,5	-0,2	0,7	82-90	16-22	28	30-40
Винкрестин	<0,8/кг /не д в/в	5,0; 7,4	2,8	8,4	75	23-85	128	<30
Галоперидол	2-10	8,3	3,4	10-30	90	10-40	600-1300	<5
Гексамедин	500-1500		0,9	0,6	<20	3-20	35-50	15-65
Гексобарбитал	250-500	8,2		1	42-52	3-7		
Геминейрин	320-800 в/в	3,2		3-12	60-70	3-7	700-1700	<5
Гентамицин	140-350 в/м	8,2		0,2	<30	2-4	75	80-98
Гептабарбитал	150-400	7,5	2,2	1		6-11		
Героин	5-200	7,6		25	40	0,5-1,5		
Гидрокортизон	10-30	5,1	1,6	0,3-0,5	75-95	1-2	350-400	<1
Гидроксизин	200-400	2,1; 7,1	4,2	13-31		3		
Гидроморфон	4-20	8,2		2,9		1,5-3,8		6
Гидрохлортиазид	25-200	7,0; 9,2	-0,1	3	40	6-15	350	65-70
Глибенкламид	5-15	5,3		0,15	99	1-2	91	50
Гликовидон	15-180		3,6		99	1-2		<1
Гликлазид	40-320	5,8	1,5	0,3	85-95	6-14	13	<5
Глимидин	500-2000		1,3		80	2-6		<1
Глипизид	25-30		1,9	0,2	98	2-6	40	3-10
Гризеофульвин	500-1000		2,2	1,5		22		
Дебризоквин	10-120	11,9	0,8		25	3-30		8-80
Дексаметазон	0,5-0,9		1,8	1	67-77	2-5	245	
Дексамфетамин	10-60	9,9	1,8	3-4	15-40	4-12		1-75
Декстропропоксифен	260	6,3	4,0	3-16	70-80	3-24	1000	<20
Диазепам	10-30	3,3	2,8	0,5-3,5	99	20-99	21-35	<1

Наименование	Доза мг/день	pKa	lgP	Vd л/кг	PrBd %	T ^{1/2} час	CL мл/мин	AU %
Диазоксид	300-900	8,5	1,2	0,2-0,3	90	20-70	7	6-50
Диакарб	250-1000	7,2; 9,0	-0,3	0,2	90-95	2-13	45	70-100
Диаморфин	3-60	7,6	1,0	3,5-5	20-35	0,05	1000-1400	<1
Дигидрокодеин	120-180	8,8	-1,5	1		4	280	
Дигидроэрготамин	3 в/м	6,9	4,9	6-23		2-4	500-1500	<5
Дигитоксин	0,05-0,2		1,8	0,4-0,8	95	200	3	20-50
Дигоксин	1-1,5		1,3	5-10	20-40	20-50	70-240	60-80
Дизопирамид	300-800	8,4	1,4	2-3	35-80	3-11	600	50-60
Диклофенак-натрий	75-100	4,2	1,5	0,15	>99	1-2	240	<5
Дилтиазем	180-360	7,7	2,7	4,5	>95	3-5	1000	<5
Димедрол	75	9,0	3,3	4-8	80-98	5-9	700	<5
Дипиридамол	300-600	6,4	2,1	2,5	>90	12	140	<1
Дипразин	20-75	9,1	2,9	13	75-93	10-15	1100	2
Дифенин	150-600	8,3	2,5	0,7-0,8	90	7-60		<5
Дифеноксилат	50-60	7,1	5,0	4-5		2,5		<1
Дифлунизал	500-1000	3,0	4,4	0,1	99	5-20	6-8	<5
Диэтиламид лизергиновой кислоты (ЛСД)	0,1-0,3	7,8		0,28		3-4		
Добутамин	0,0025-0,01 в/в инфузия	9,5	2,2	0,2		0,05	4000	
Доксепин	30-300	9,0	2,4	20	80	8-25	1000	<1
Доксиламин		9,2		2,7		10		
Доксипиклин	50-100	3,5; 9,5	-0,2	0,7	82-90	16-22	28	30-40
Доксорубицин	20-30	8,2	1,3	43	71	30	400-1200	5

Наименование	Доза мг/день	pKa	IgP	Vd л/кг	PrBd %	T ^{1/2} час	CL мл/мин	AU %
Дроперидол	30-120	7,6	3,5		85-90	2-3		<10
Зидовудин	1200-1800			1,4	<25	1-2	1600	57-72
Зопиклон	5-10		1,0		45	2-3		<5
Ибупрофен	600-2400	4,4	3,7	0,1	99	2	60	<10
Изадрин	30-840	8,6; 12,0	0,1	0,5	68-70	0,05		<5
Изокарбоксазид	10-30	10,4	1,5			36		2
Изоксуприн	80	8,0; 9,8	2,6			1,5		
Изониазид	<200	1,8; 3,5; 10,8	-0,7	0,6-0,8	<5	1-5	200-500	5-30
Изосорбид динитрат	30-240		0,0	1,5	30-70	0,3-1	2500- 4000	<1
Изосорбид мононитрат	20-120		-0,4	0,6	<5	2-7	70-350	2
Имизин	75-200	9,5	2,5	10-20	85-95	8-20	1000	<10
Индометацин	50-200	4,5	-1,0	0,2-1	90-99	3-15	70-140	5-20
Индорамин	50-200	7,7	2,3	7	70-90	2-8	140	<10
Канамицин	1000 в/м	7,2		0,3	<5	2-4	100	50-95
Каптоприл	25-100	3,7; 9,8	1,0	0,7	30	1-2	900	50-70
Карбамазепин	800-1200		2,5	1	75	18-65	16-64	<10
Карбенциллина динатриевая соль	1000-2000 в/м	2,6	1,1	0,2	50	1,2	130	80-85
Карбеноксолол	100-300	6,7; 7,1	1,3	0,1	>99	8-20		<5
Кетамин	2,0/кг в/в	7,5	2,2	2,0	12	3	1000	
Квиналбарбитон	50-100	7,9	2,0	1,5	50-70	19-34	56	10-20
Кетопрофен	100-200	4,6	1,0	0,1-0,2	95	1-4	70-140	

Наименование	Доза мг/день	pKa	lgP	Vd л/кг	PrBd %	T ^{1/2} час	CL мл/мин	AU %
Кислота аминокапроновая	12000-18000	4,4; 10,8	-3,0	0,4		2-5	190	70-80
Кислота мефанаминовая	1500	4,2	5,3		99	3-4		<50
Кислота налидиковая	2000-4000	6,7	-2,0	1	93-95	2-9	160	<20
Клиндамицин	600-1200	7,7	2,2	0,8	93	3	200	5-15
Клоксациллин	2000	2,7; 2,8	2,4	0,1	94	0,3-2	200	36-65
Кломипрамин	30-150	9,4	5,2	12-17	90-98	20-80	400-750	1-3
Клоназепам	4-8	1,5; 10,5	2,4	2-4	85	18-45	70-100	<1
Клоразепат	7,5-22,5	3,5; 12,5	2,3	1-3	>95	2	7-21	
Клофелин	0,1-0,3	8,2	1,6	2-4	20-40	6-25	3-12	30-50
Клофибрат	100-1500	3,0	3,7	0,1-0,2	>95	12-25	10-20	15-30
Кодеин	45-360	8,2	1,1	3,5-5	7-25	2-4	700-1600	6-16
Кокаин	10-120 разовая	8,7	2,3	1,6-2,7		0,7-1,5	2000	10
Колхицин	1-10	1,7	1,0	0,7-2	30-50	1	600	5-17
Кофеин	100-300	0,6; 14,0	-0,1			3-5		
Кромолин-натрий	800	2,5	1,9		60-70	1-2	560	<5
Ксипамид	20-40	4,8; 10,0	1,5		>95	5-8	19	30-50
Лабеталол	200-400	8,7	1,2	10	50	2-6	1500	<5
Леводопа	25-1000	2,3; 9,7; 13,0	-2,9			1-2	1700	<1
Левомепрамазин	25-50	9,2	9,2	4,7	30	15-77		<1
Леворфанол	1-2 в/в	9,2	3,4	10	40	15-30		
Левометицин	2000	5,5	1,1	0,5-1	40-60	2,5	200-300	5-10
Лидокаин	200 в/в	7,9	2,3	3,0	60-70	1-4	350-1400	3-20
Ланатозид С	1,5-2		0,1	4	25	40		70

Наименование	Доза мг/день	pKa	IgP	Vd л/кг	PrBd %	T ^{1/2} час	CL мл/мин	AU %
Линкомицин	1500-2000	7,5	0,6	0,5	72	5		10-15
Лития оксипутират	250-2000			0,8		27	25	100
Лоперамид	16	8,7	3,9		97	7-15		1-2
Лоразепам	4 в/в	1,3; 11,5	2,5	1-2	90	9-24	70	<1
Мапротилин	25-150	10,5	4,2	23-70	90	20-70	400-1400	<10
Мебендазол	100-200		3,1	2	95	2-9		<10
Мезапам	15-30	6,2	4,4		>95	1-2		
Мезатон	5 в/м, п/к	8,9; 10,1	-0,3	5		2-3	2100	<1
Мепробамат	1200-1600		0,7	0,7	20	6-17	50	10-20
Мептазинол	600-1600	8,7	3,8	5	27	2	2100	<5
Меркаптопуридин	2,5/кг	7,7; 11,0	-1,8		20	1-1,5		<10
Метадон	15-40	8,3	2,1	5	80-90	10-25	140	30
Метаквалон	150-300	2,5	2,5		высокий	30-40		<5
Метамфетамин	2,5-15	9,9		3-7		6-15		43
Метеразин	10-100	3,7; 8,1	2,4	Высокий		7		
Метилдопа	250-750	2,2; 12,0	-2,6	0,6	<20	1-2	200-400	20-60
Метиллендиокси- метамфетамин (МДМА)	100-150					7,6		65
Метилпредни- золон	4-48	4,6	2,2	0,7		3	250	
Метилтестостерон	5-80		3,9			2		
Метиприлон	200-400	12,0	0,8			4		3
Метогекситон	40 в/в	8,3	1,7	1,0-2,6	73	1,2-2,1	830	
Метоксиамфетамин (PMA)	50-100							15

Наименование	Доза мг/день	pKa	IgP	Vd л/кг	PrBd %	T ^{1/2} час	CL мл/мин	AU %
Метлазон	25-100	4,6	1,4	3	<5	3-4	600	<20
Метопролол	100-400	9,7	-0,1	6	12	2-5	1000	<5
Метотрексат	10-25/нед	3,8; 5,6	-0,5	0,8	50-95	4-10	200	50-95
Метформин	1500-3000	2,8; 11,5	-1,4	1-4	<5	2-5	500-750	30-50
Мефенаминовая кислота	500-1500	4,2	5,3		99	3-4		<50
Мефобарбитал		7,8		2,6		48-52		
Миансерин	30-200	7,1	4,3	6-45	90-95	6-39	320	5
Мидазолам	2,5-7,5 в/в	6,2	3,7	1,3-2,2	>94	2-5	700-1700	<1
Мидантан	100-200	10,4	-0,4	8		10-30	275	80-90
Миконазол	1000	6,7	6,0	20	92-99	24	760	<1
Морицизин	300-1500		3,3	8-11	80-95	2-4	1300-2700	<10
Морфин	60-120	8,0; 9,9	0,2	3,5	35	2,5	1200	10-15
Надолол	80-240	9,7	-1,3	2	20-30	15	150	25
Налоксон	0,2-0,4 разовая	7,9	1,5	3	40	1-2	1400-2100	2,5-3
Налорфин	5-10 разовая	7,8	1,5					2-6
Напроксен	750-1000	4,2	1,5	0,1	>99	10-20	5	<10
Натрия параамино-салицилат	12000	1,8; 3,3; 3,6	0,9		58-73	1		50
Никотин		7,8		1,0		24-84		
Никотиновая кислота	300-6000	2,0; 4,8				0,3-1		35
Нитразепам	5-10	3,4; 10,8	2,3	2,5	85	30	60	<10
Нифедипин	10-60	оч.сл.ос-нован.	3,3	1-1,5	>90	2-4	100-700	<1

Наименование	Доза мг/день	pKa	lgP	Vd л/кг	PrBd %	T ^{1/2} час	CL мл/мин	AU %
Новокаин	300-600	8,1	1,9					
Новокаинамид	1000	9,2	0,9	2	15	3	300-1000	45-60
Нозепам	45-120	1,7; 11,6	2,2	0,5-2	95	4-25	70-140	<5
Ноксирон	250-500	9,2	1,9					
Норадреналин	Быстро в/в	8,6; 12,0	-1,1					16
Нортиптилин	20-100	9,7	1,7	14-40	90-95	15-90	660	<5
Носкацин	45-120	6,2	2,5	3-7		1,5-3	1400	<1
Окситетрациклин	1000-2000	3,3; 9,1	-1,4	1,5	20-35	9		70
Оксодопин	25-50	9,4	0,2	4	75	35-70	70-140	25-50
Оксипреналол	80-480	9,5	0,3	1,2	80-95	2-3	200	<5
Октадин	20-100	8,3; 11,4	-1,7		<10	4-8дн		25
Орфенадрин	150-400	8,4	1,5		20	14-18		<5
Папаверин	600	6,4	3,0		80	1-2		<1
Паралдегид	5-10мл в/м		0,7	1		4-10	140	
Парацетамол	2000-4000	9,5	0,5	1	Низкий	1,5-3	350	<5
Пеницилламин	125-1500	1,8; 10,5	-2,5		90	2-6	1000	3-25
Пентазоцин	100-300	8,5; 10,0	2,0	5-6	60-70	2-4	1250	10
Пентоксифиллин	1200			2,2	низкий	1		<1
Петидин	300-900	8,7	1,6	4	40-70	3-10	600-1000	5-10
Пиндолол	15-45	8,8	0,0	1	60	3-4	530	40
Пиренцепин	100	2,1; 8,1	1,2		10	11	240	20
Пироксикам	20-40	4,6	0,3	0,1-0,2	99	30-60	2	10
Празепам	10-60	2,7	3,7	0,5-3		70	5-20	<1
Празозин	1-20	6,5	2,2	0,6	95	3	210	<5
Практолол	5в/в	9,5	-1,7		7	10	140	85

Наименование	Доза мг/день	pKa	lgP	Vd л/кг	PrBd %	T ^{1/2} час	CL мл/мин	AU %
Преднизолон	5-60		1,6	0,5-1,3	65-90	3-4	100-200	
Преналтерол	5-10в/в	9,5	1,1	2,4	низкий	2-3	800	200
Примахин	15-45		2,2	3-4		4-10		<5
Прогестерон	50в/м		3,9			0,05		
Прозерин	75-300	12,0		0,7		1,3	630	67
Пропафенон	450-900		3,2	2,5-4	95	2-32	1200	<1
Пропилтиоурацил	200-600	8,3		0,4	80	1-2	120-280	<20
Пропоксифен	195-260	6,3		16	70-80	8-24	1050	5
Пропофол	2,5/кг		3,8	5-25		3-10	1300-2200	<1
Протриптилин	15-60		1,2	22	95	140	140-350	<5
Проциклидин	10-30		1,7	1		8-16	75	
Ранитидин	300	2,3; 8,2	0,3	1-2	15	2-3	700	25-50
Резерпин	0,5	6,6	3,5		40-95	200	250	<5
Рифампицин	600	1,7; 7,9	2,4	1	80	2-6	170	15-30
Салазосульфамиридин	1500-3000	0,6; 2,4; 11,8	4,3	<1	>95	6-17		2-10
Сальбутамол	6-32	9,3; 10,3	0,1		Низкий	2-7		50
Сарколизин	0,2-0,3/кг		-0,5	0,5	50-60	1-2	520	13
Секобарбитал	50-100	7,9	2,0	1,5	50-70	19-34	56	10-20
Секбутабарбитал	50-100	8,0	1,3		26	34-42		5-9
Синкумар	1-8	4,7		0,3	>95	8	35	<1
Скополамин	2	7,6	1,2-1,3	2		2-3	750	5
Соталол	160-600	9,8	-1,3	1	<5	15	150	60-75
Спиринолактон	100-400		2,3		>95	18		Низкий
Стрептомицин	1000в/м			0,3	50	3		30-90

Наименование	Доза мг/день	pKa	lgP	Vd л/кг	PrBd %	T ^{1/2} Час	CL мл/мин	AU %
Стрихнин		2,3; 8,0		13		10-11		
Сулиндак	200-400	4,5	3,4		95	7		<20
Сульгин	9000-12000	2,8; 11,2	-1,2		<10			
Сульпирид	400-2400	8,9		2-3		6-41	420	20
Сульфадимезин	2000-4000	7,4	2,0	0,2-0,6	60-90	1-11	30	<15
Сульфазин	6000-9000	6,5	-0,1	0,3	20-50	6-17	25	<50
Сульфинпиразон	100-600	2,8	2,3	0,06	98	3-5	23	<50
Темазепам	20-40	1,3; 1,6	2,2	1	>95	15-20	65	<1
Теобромин	300-600	0,1; 10,0	-0,8					
Теofilлин	180-100	<1,0; 8,6	0,0	0,5	40-50	3-13	35-140	7-13
Тербуталин	1-15	8,7; 10,0	0,5	1	15-25	3-15	200-300	10
Тестостерон	50в/м		3,3		98	0,25		Низкий
Тетрагидро- каннабиол	5-20	10,6		10	97	20-57	760-1190	
Тетрациклин	1000-2000	3,3; 9,7	-2,6	1,3-2	25-65	6-9	150-250	20-50
Тетурам	100-200		3,9		96	7		
Тиопентал-натрия	100-150в/в	7,5	2,6	3,0	80	10	130	
Тиогуанин	2,2-0,5/кг	8,2	-0,1			0,5-4		<1
Тиaproфеновая кислота	600/день	3,0	2,5		98	1-2	75-100	1,4
Тиоридазин	150-800	9,5	5,9		>99	10-36		<1
Тобрамицин	210-350 в/м	6,7; 9,9		0,3	<10	2-3	60-100	90-98
Токаинид	1200	7,8	-0,1	1-3	10-50	8-25	140-210	20-50
Толазамид	100-1000	3,5	1,8		95	5-7		7-15
Толметин	600-1800	3,5	1,0	0,1	>99	1-6	70-140	<15

Наименование	Доза мг/день	pKa	lgP	Vd л/кг	PrBd %	T ^{1/2} час	CL мл/мин	AU %
Толфенамиковая кислота	300-600		5,7	0,16	>99	2-3	155	
Тразодон	200-600			0,9-1,5	90-95	4-7	160	<1
Трамадол	50-100 Разовая	8,3		3	5	6	420	
Триазолам	0,13-0,25		3,2	1	80	3	330	
Триамцинолон	4-48		1-2	1,4-1,2		1,4	750-1100	
Триамтерен	150-300	6,2	1,1		45-70	2-4	1600	5-10
Триидотиронин	0,1	8,5	3,0	0,5	99	2дня	17	
Трифазин	2-4	8,1	3,9			7-18		1
Тубокурарин	10-15	8,0; 9,2		0,4	50	2	140	63
Фенацетин				1-2		0,6-13		
Фенилпропаноламин		9,1		4,5		3,0-4,4		
Фенобарбитал	60-180	7,4	1,5	0,5-0,7	50	100	5	25
Фенопрофен	600-1600	4,5	0,8	0,1	99	2-3	65	2-5
Фенотерол	0,2-0,4 Ингал.	8,5; 10,0	0,8			6-7		<2
Фентанил	0,05/кг в/в	8,4	4,1	3,0	83	3	780	4
Фентермин	15-30	10,1	1,9	3-4		19-24		70-80
Фенциклидин	1-6	8,5		5,3-7,5		7-46		4-19
Физостигмин	9	1,8; 7,9	2,2	1-2	4-18	<0,3		
Флекаинид	200-400	9,3	4,5	8	52	15	700	2-45
Флубипрофен	150-300	4,3	1,2	0,1	99	2-6	20-60	25
Флумаверил	2 в/в		1,6	1		<1	700-1200	<0,1
Флунифразепам	1-2	1,8	2,1	3,7	77-80	19-36	260	<5
Флупентиксол	6-18	7,8	4,5	12-17		14-36	500	
Флуразепам	15-30	1,9; 8,2	4,5	3-4	>95	2		<1
Флурбипрофен	150-300	4,3	1,2	0,1	99	2-6	20	25

Наименование	Доза мг/день	pKa	lgP	Vd л/кг	PrBd %	T ^{1/2} час	CL мл/мин	AU %
Френолон	12	3,7; 7,8	3,1	10-35		8-21	840-2660	1-2
Фторурацил	12/кг в/в	8,0; 13,0	-1,0	0,25		0,25	1000	<20
Фторфеназин	2,5-10	3,9; 8,1	3,5		99	33		
Фуродонин	300	7,2		0,8	40	1	680	
Фуросемид	20-80	3,9	2,4	0,1-0,2	95	1-3	70-210	70-90
Хингамин	500/неделю	8,4; 10,8	4,6	820	50-70	40дн	1080	40
Хинин	1800	4,1; 8,5	3,4	2	70-90	4-15	90	5-20
Хинидин	800-1600	8,8	3,2	2-3	75-90	4-12	300	10-50
Хлозепид	30-100	4,6	2,4	0,3-0,6	90-97	5-30	15-35	<1
Хлоралгидрат	500-2000	10,0	0,6	0,6		0,06		<1
Хлорбутин	0,03-0,1	5,8	1,7			1,5		<1
Хлормезанон	600-800		1,6		50	20-30		<5
Хлоротиазид	500-2000	6,7; 9,4	2,0		95	2-13		
Хлорпротиксен	60-200	8,8	2,7	10-20		8-12	1000-1400	
Хлортетрациклин	1000-2000	3,3; 5,5	-0,9	1-2	47-55	6		15
Церукал	30	7,3,9,0	2,6	3	60-70	3-6	500-1200	10-25
Цефалексин	1000-2000	2,5; 7,3	0,7	0,2-0,3	10-15	0,8-0,1	250-380	50-90
Цефалоридин	4000-12000	3,4		0,21	20	1,4	170	70
Цефалотина натриевая соль	<12000 в/в	2,2	0,5	0,2-0,3	65-70	0,5	330-470	60-90
Циклобарбитал	100-400	7,6	1,8	0,5	70	8-17	35	<10
Циклосерин	25-1000	4,5; 7,4			<20	4-30		65
Циклофосфан	2-6/кг		0,6	0,7	20	2-16	70	<10
Циметидин	800	6,8	0,4	1-2	13-26	1-3	600	40-80
Циннаризин	90-225		6,1			5		

Наименование	Доза мг/день	pKa	lgP	Vd л/кг	PrBd %	T ^{1/2} час	CL мл/мин	AU %
Цитарабин	2-4/кг	4,3	-2,1	2,5	13	2-3	920	
Эметин	500-1000	3,0	4,4	0,1	99	5-20	6-8	<5
Энкаинид	75-200		3,8	2-4	70-80	2-12	700	<10
Эритромицин	1000-4000	8,9	2,5	0,7	70-80	1-3	400-500	5-15
Эрготамин	6	6,4	4,2	2		2	350-1000	<1
Эстимал	100-200	7,9	1,6	1,0	40-60	8-40	35	1
Этамбутол	1200-1800	6,3; 9,5	0,1	2,5	10-40	10-15	50-600	50-90
Этаминал-натрий	100-200	8,0	2,1		50	35-50		
Этаперазин	6-12	3,7	3,1	10-35		8-12	840-2600	1-2
Этидокаин	400 Инфилт.	7,7	3,2	2,0	94	2-3	1100	
Этинилэстрадиол	0,1-0,2		4,0	2,9	97	1,3	380	
Этосуксимид	500-2000	9,5	-0,3	0,7	<10	40-60	12	20
Эфедрин	45-180	9,6	1,0			3-11		50-75

Литература.

1. Baselt R.C., Cravey R.H. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. Fourth Edition, 1995. CA. USA. Baselt R.C., Cravey R.H. Disposition of toxic drugs and chemicals in man. Fourth Edition, 1995. CA. USA.
2. Hoey L.D. Detection and quantitation of Phenceclidine extracted from spiked urine specimens. HP GC/MS Application Note 1991,6.
3. Huestis M.A., Marijuana. Current approaches in Forensic Toxicology, 1994, 6.
4. Isenschrrud DS. Cocaine. Current approaches in Forensic Toxicology, 1994, 5.
5. Jack DB. Handbook of Clinical Pharmacokinetic date.1992. Application Note 1993, 3.
6. Jaeger A., Sauder Ph. Toxicokinetics in Clinical Toxicology, 1987, 66-74.
7. Jenkins AJ et al. GC/MS assay of 6-acetylmorphin in plasma. HP GC/MS Application Note 1992, 1.
8. Jenkins AJ et al. GC/MS confirmation of benzoylecgonine in blood, plasma and urinespecimens GC/MS Application Note 1992, 1
9. Jones DB. Opioids. Current approaches in Forensic Toxicology, 1994, 8.
10. Molfat A.C., Clarke's isolation and identification of Drugs, The Pharmaceutical press, 1986.

pK_a

Величина pK_a характеризует степень ионизации функциональных групп вещества. Низкие значения pK_a указывают на высокую степень ионизации и, соответственно, на сильные кислотные свойства. Обратная зависимость характерна для оснований.

Для расчета степени ионизации каждой группы при определенном pH рекомендовано уравнение Henderson-Hasselbah

Величина pK_a определяет, легко ли вещество проникает через мембрану при абсорбции, метаболизме и выделении, т.к. степень ионизации молекулы определяет её липофильность (см. lg P). Лекарственные вещества в неионизированной форме более легко проникают через мембраны.

Величина pK_a влияет на эффективность извлечения, а следовательно, определяет выход анализируемого вещества при жидкость/ жидкостной и твердофазной экстракции, так как в зависимости от условий извлечения

анализируемое вещество может проявлять либо основные, либо кислотные свойства. Поэтому тщательный контроль pH среды в пробоподготовке является важным моментом для обеспечения максимального выхода вещества.

Некоторые вещества содержат не одну группу, способную к диссоциации, этим объясняется наличие двух и более значений pK_a . Кроме того, необходимо учитывать, что некоторые соединения являются амфолитами.

Ig P

Коэффициент распределения лекарственного вещества (P) определяет его способность распределяться между липидной и водной фазами организма, когда вещество находится в неионизированном состоянии. Это теоретическая величина, т.к. большинство веществ ионизируются при любом значении pH в имеющихся в организме человека средах. Большее практическое значение имеет очевидный коэффициент распределения (P'), определяющий распределение между фазами вещества в ионизированном состоянии. Лекарственное вещество в неионизированной форме наиболее липидорастворимо, поэтому P всегда больше величины P' . Чем больше величина P' , тем более липидорастворимо лекарственное вещество. Более липидорастворимые вещества имеют лучшую проницаемость в ткани, особенно в жировые ткани и клетки ЦНС, быстрее метаболизируется и меньше выделяются в неизменном состоянии с мочой.

Коэффициент распределения зависит от состояния ионизации вещества, а следовательно, от значения pH водной фазы.

P, или точнее, Ig P для многих веществ может быть теоретически расчетной величиной, либо логарифмом установленного коэффициента распределения.

Vd

Кажущийся объем распределения характеризуется отношением общего содержания вещества в организме к содержанию его в плазме. Vd указывает, как растворенное вещество, попадая в организм, распространяется в нем.

Вещества с низким Vd обычно циркулируют в плазме, главным образом, за счет связывания с белками, в то время как вещества с высоким Vd обычно

удерживаются тканями, из которых выводятся медленно. Примером может служить следующая таблица:

Vd является хорошим индикатором распределения лекарственного вещества между тканями и другими средами. Этот показатель чувствителен к влиянию других лекарств, присутствующих в организме, зависит от физиологического и патологического состояния здоровья человека.

PrBd

Ряд лекарственных веществ связывается с белками плазмы, обычно с альбуминами. Некоторые вещества связываются даже с ферментами. Это необходимо принимать во внимание, так как только свободная (не связанная) фракция лекарственного вещества может проникать через мембраны и воздействовать на рецепторы, подвергаться метаболизму, активному выведению и т.д.

Однако, равновесие между связанными и свободными формами является динамичным. Смещать равновесие могут другие лекарственные средства, а также заболевания, приводящие к гипоальбунемии.

T_{1/2} – период полувыведения

Эта мера времени, в течение которого выводится половина лекарственного вещества, присутствующего в организме. Используется при расчетах режима дозирования для достижения постоянной концентрации и времени, необходимого для выведения лекарственного вещества из организма после того, когда введение вещества прекращено. Эту величину определяют по графику концентрации лекарственного вещества в крови или плазме от времени.

Одновременный прием других лекарственных веществ может стимулировать или подавлять скорость выведения.

Cl

Клиренс является показателем объема крови или плазмы, освобождающегося от лекарственного вещества за определенный период и

состоит из почечного клиренса нативного лекарственного вещества, выводимого другими путями, желчью или выдыхаемым воздухом.

Клиренс рассчитывается по следующей формуле:

$$Cl = \frac{\lg 2 \cdot V_d \cdot W}{T_{1/2}}, \text{ где}$$

V_d – объем распределения
 W – масса тела

AU

Эта величина представляет собой процент введенной дозы, выведенной неизменной с мочой.

Таблица П-11. Миксотропная серия растворителей

Вода	Циклогексанол	Хлороформ
Молочная кислота	Изоамиловый спирт	Диизоамиловый эфир
Формамид	1-Пентанол	1,2-Дихлорэтан
Морфолин	Бензиловый спирт	Бромбензол
Муравьиная кислота	Этилацетат	1,1,2-Трихлорэтан
Ацетонитрил	1-Гексанол	1,2-дибромэтан
Метанол	<i>симм</i> -Коллидин	Бромэтан
Уксусная кислота	Пентановая кислота	Бензол
Этанол	Этилформиат	1-Хлорпропан
2-Пропанол	Изовалериановая кислота	Трихлорэтилен
Ацетон	Фуран	Толуол
1-Пропанол	Диэтиловый эфир	Ксилол
1,4-Диоксан	1-Октанол	Четыреххлористый углерод
Пропионовая кислота	Диэтоксиметан	Сероуглерод
Тетрагидрофуран	Капроновая кислота	Декалин
<i>трет</i> -Бутанол	Бутилацетат	Циклопентан
Изомасляная кислота	Диизопропоксиметан	Циклогексан
2-Бутанол	Нитрометан	Гексан
Метилэтилкетон	1-Бромбутан	Гептан
Циклогексанон	Диизопропиловый эфир	Керосин
Фенол	Бутилбутират	Петролейный эфир
<i>трет</i> -Амиловый спирт	1-Бромпропан	Парафиновое масло
1-Бутанол	Дибутиловый эфир	
<i>м</i> -Крезол	Метиленхлорид	

Примечание: растворители, расположенные выше *трет*-бутанола, смешиваются с водой в любых соотношениях

Таблица П-12. Проявители для ТСХ

Проявляемые Вещества	Состав проявителей
А. Проявители для органических веществ	
Органические вещества	<p>10%-ный раствор дихромата натрия в 50%-ной серной кислоте (опрыскивать осторожно!)</p> <p>Пары йода (насыщают камеру, в которой выдерживают пластинку 10-15 мин).</p> <p>Раствор 0,5 г перманганата калия в 15 мл конц. H_2SO_4 (опрыскивать осторожно, в маске!)</p> <p>Опрыскивание концентрированной H_2SO_4, затем нагревание 10-15 мин при 80-120°C. Обнаружение в видимом и УФ свете (осторожно!)</p>
Альдегиды и кетоны	<p>Раствор 150 мг 2,4-динитрофенилгидразина в смеси 25 мл воды и 22 мл конц. хлороводородной кислоты. Затем все разбавляется до 100 мл.</p>
Аминокислоты	<p>Раствор I. 0,2% раствор нингидрина в 50 мл абсолютного этанола, 10 мл ледяной уксусной кислоты и 2 мл 2,4,6-коллоидина. Раствор II. 1% р-р $Cu(NO_3)_2 \cdot 3H_2O$ в абсолютном этаноле. Перед опрыскиванием растворы I и II сливают в соотношении 50:3. Перед опрыскиванием пластинку высушивают, прогревая 10 мин при 100°C. После опрыскивания нагревают при 110°C в течение 4 минут.</p>
Амины	<p>Свежеприготовленный раствор 0,1 г соли диазония в 20 мл 10% раствора карбоната натрия. Соль диазония готовят следующим образом: 25 г сульфаниловой кислоты растворяют в 125 мл 10% раствора KOH. После охлаждения добавляют 100 мл 10% раствора $NaNO_2$. Полученный раствор при размешивании добавляют по каплям в охлажденную льдом соляную кислоту, так чтобы температура раствора не поднималась выше 8°C. Раствор хлороводородной кислоты получают</p>

	<p>смешиванием 40 мл HCl (плотн. 1,19 г/мл) с 20 мл воды. Полученную диазониевую соль отфильтровывают, промывают водой, охлажденной льдом, затем этанолом, а затем диэтиловым эфиром и сушат на воздухе. Хранят соль в темной таре.</p> <p>Реагент Драгендорфа. К раствору 850 мг основного азотнокислого висмута в 40 мл воды и 10 мл уксусной кислоты добавляют раствор 8 г иодида калия в 20 мл воды. Перед опрыскиванием 1 мл этого раствора разбавляют 2 мл ледяной уксусной кислоты и 10 мл воды.</p>
Ароматические соединения	<p>Раствор 50 мг натрий-флуоресцеина в 100 мл 50%-ного метанола или щелочной раствор флуоресцеина. Обнаружение проводят в УФ свете.</p> <p>3%-ный раствор бромкрезолового зеленого, бромкрезолового синего или других кислотных индикаторов в 80%-ном метаноле. Добавляют 8 капель 30% раствора NaOH на 100 мл исходного раствора.</p> <p>0,25%-ный раствор родамина Б в 96%-ном этаноле.</p> <p>10%-ный раствор фосфорномолибденовой кислоты в 96%-ном этаноле. После опрыскивания пластинку нагревают до 100°C.</p>
Липиды	<p>Раствор 0,04 г бромтимолового синего в 100 мл 0,01М раствора NaOH. 0,2%-ный раствор 2',7'-дихлорфлуоресцеина в 96 %-ном этаноле.</p> <p>Применяют также проявители для кислот (фосфорномолибденовую кислоту и родамин Б).</p>
Меркаптаны	<p>2%-ный раствор нитропрусида натрия в 75%-ном этаноле.</p>
Сахара	<p>Раствор I. 2 М раствор анилина в воде, насыщенной <i>n</i>-бутанолом. Раствор II. 0,7 М раствор ортофосфорной кислоты в <i>n</i>-бутанолом. Перед опрыскиванием смешивают растворы I и II в соотношении 1:2. После опрыскивания пластинку нагревают при 105°C в течение 5 минут. Раствор 0,93 г анилина и 1,66 г <i>o</i>-фталевой кислоты в</p>

	<p>100 мл воды, насыщенной <i>n</i>-бутанолом. После опрыскивания нагревают 10 минут при 105⁰С.</p> <p>Раствор 0,5 мл анисового альдегида и 0,5 мл конц. H₂SO₄ в 9 мл 96%-ного этанола с 0,1 мл ледяной уксусной кислоты. Раствор также применяют для проявления пятен стероидов и терпенов.</p>
Спирты	<p>5%-ный раствор AgNO₃ в 10% -ном растворе аммиака. После опрыскивания пластинку сушат при 140⁰С в течение 5 минут. Применяют также обработку парами иода.</p>
Спирты многоатомные и гликоли	<p>Опрыскивание конц. H₂SO₄ (осторожно!) и нагревание при 120⁰С.</p> <p>Смесь концентрированных H₂SO₄ и HNO₃ (95:5) (осторожно). После опрыскивания нагревание при 110⁰С. Обнаружение проводят в УФ свете.</p> <p>5 мл хлорсульфоновой кислоты осторожно растворяют в 10 мл ледяной уксусной кислоты при охлаждении. Этим раствором опрыскивают пластинку, которую после опрыскивания нагревают 5 минут при 130⁰С. Обнаружение проводят в УФ свете.</p>
Тиофен и его производные	<p>0,4%-ный раствор изатина в конц. H₂SO₄ (осторожно!) Обнаружение проводят в УФ свете.</p>
Фенолы	<p>Фенолы проявляют раствором диазотированной сульфаниловой кислоты (см. Амины)</p>
Хлорированные углеводороды	<p>Раствор 0,5 г хлоргидрата <i>N,N</i>-диметил-<i>p</i>-фенилендиамина в 100 мл 96%-ного этанола, содержащего 1 г металлического натрия (в растворе этилата натрия). После опрыскивания раствором пластинку повторно опрыскивают водой и затем сушат при нагревании.</p>
Б. Проявители для неорганических ионов	
Щелочные, щелочноземельные элементы и Cu²⁺, Co²⁺, Ni²⁺	<p>1,5%-ный водный раствор виолуровой кислоты.</p> <p>1%-ный раствор рубеоноводородной кислоты в 96% -ном этаноле.</p>

Переходные элементы	0,5%-ный раствор 8-оксихинолина в 96% –ном этаноле, насыщение парами аммиака, обнаружение в УФ свете.
Re, Mo, V, W, Pt, Pd	10%-ный раствор SnCl_2 в конц. HCl .
Rh, Ir	50%–ный водный раствор роданида калия.
As, Sb, Sn	5%-ный водный раствор сульфата меди(II).
As, Sb, Bi	Пары сероводорода.
Лантаноиды	1%-ный раствор 8-оксихинолина в 50%-ном этаноле или 50% -ном метаноле. 0,1%-ный водный раствор арсеназо III. Проявляются кроме лантаноидов торий и уран.
Галогениды	1%-ный раствор бромкрезолового красного в 80%-ном этаноле. 1%-ный аммиачный раствор нитрата серебра.
ClO_3^-, BrO_3^-, IO_3^-, NO_2^-, CrO_4^{2-}	1%-ный раствор иодида калия в 0,1М HCl .
Фосфаты	1%-ный водный раствор молибдата аммония.
Сульфаты	0,1 М аммиачный раствор нитрата серебра и 0,1%-ный раствор бромкрезолового зеленого в разбавленном растворе аммиака.
Бораты	0,1%-ный водный раствор конго красного.
Перхлораты	0,05%-ный водный раствор метилового голубого.
Молибдаты	10%-ный раствор фенилгидразина в диэтиловом эфире. Нагревание до 150°C (Осторожно, вдали от открытого огня).

Таблица П-13. Значения коэффициентов подвижности лекарственных веществ основного характера на пластинках «Силуфол» и ВЭТСХ.

Лекарственное Соединение	"Силуфол"			ВЭТСХ				
	УФ			Реактив Марки	УФ	Реактив Драгендорфа	R _f	R _s
	R _s	254 нм	366 нм					
Аминазин	1,0			2 роз. пятна	красн.	оранж.	0,77	1,00
Атропин	0,2	+			голуб.	оранж.	0,17	0,22
Дионин	0,41	+		грязно- фиол.	слаб.свечение.	оранж.	0,43	0,56
Димедрол	0,95	+ розов.	+	желт.		буро-оранж.	0,77	1,00
Папаверин	1,21	++ розов.			слабое	оранж.	0,8	1,04
Морфин	0,19	+	-			оранж.	0,12	0,14
Кодеин	0,37			сиренев.	++	оранж.	0,42	0,49
Эфедрин	0,24					оранж.	0,2	0,24
Промедол	1,01					оранж.	0,8	0,94
Нитразепам	1,02	зел.	+-		голуб.	оранж.		
Диазепам	1,27		+- 2 пятна		голуб.	оранж.	0,78	1,04
Хлозепид	0,84		2 пятна		голуб.		0,5	0,67
Оксазепам		+			голуб. 2 пятна		0,43	0,57
Хлорпротиксен	1,08	++ голуб.		оранж.	ярко-оранж.	оранж.	0,77	1,05
Трифтазин	0,66	++-		желто- оранж.	синее		0,65	0,87
Тизерцин	1,16	+- фиол.		синее 2 пятна	фиол.	синее	0,8	1,1
Тиоридазин	0,96	фиол	фиол	зелен, розов.	фиол.	зелен.	0,73	0,97

Таблица П-14. Сравнительные значения коэффициентов подвижности некоторых веществ кислотного и основного характера, полученные на пластинах "Сорбфил" и ВЭТСХ

Анализируемые вещества	"Сорбфил"		ВЭТСХ	
	Система растворителей	R _f	Система растворителей	R _f
Вещества кислого и нейтрального характера				
А. Барбитураты	Хлороформ— изопропанол— 25%-ный аммиак (4,5:4,5:0,5)		Хлороформ— изопропанол— 25%-ный аммиак (4,5:4,5:0,5)	
Барбитал		0,52		0,75
Фенобарбитал		0,39		0,30
Этаминал натрия		0,80		0,65
Барбамил		0,75		0,60
Бутабарбитал		0,65		0,55
Б. Производные 1,4-бензодиазепина (продукты гидролиза — бензофеноны)	Бензол— этанол— диэтиламин (9,5:0,5:0,2)		Бензол— этанол— диэтиламин (9,5:0,5:0,2)	
2-амино-5-хлор-бензофенон (АХБ)		0,61		0,72
2-амино-5-нитро-бензофенон (АНБ)		0,46		0,65

2-метиламино-5-хлорбензофенон (МХБ)		0,73		0,83
В. Каннабиноиды			Петролейный эфир – диэтиловый эфир (9:1)	
Δ8-ТГК				0,72
Δ9-ТГК				0,60
Каннабидиол				0,56
Каннабинол				0,50
Вещества основного характера				
А. Алкалоиды опия	Этилацетат — этанол — 25%-ный аммиак (9:1:0,5)		Этилацетат — этанол — 25%-ный аммиак (9:1:0,5)	
Морфин				
Кодеин				
Б. Промедол				
В. Димедрол				
Г. Метадон	Бензол— этанол— диэтиламин (9:1:1)		Бензол— этанол— диэтиламин (9:1:1)	
Д. Фенилалкиламины	Бензол— этанол— диэтиламин (9:1:1)		Бензол— этанол— диэтиламин (9:1:1)	
Эфедрин		0,41		0,50
Эфедрон		0,65		0,80

Первитин		0,42		0,54
Е. Фенатиазины	Этилалацетат— этанол— аммиак (9:1:0,5)		Этилацетат— этанол— 25%- ный аммиак (9:1:0,5)	
Аминазин		0,72		0,77
Дипразин		0,66		0,74
Тиоридазин		0,70		0,72
Тизерцин		0,75		0,82

**Таблица П-15. Чувствительность некоторых методов определения
наркотических средств в моче (нг/мл)**

Вещество	ИФА	ТСХ	ГЖХ	ГХ/МС
Амфетамины	300	500-1000	500	10-100
Барбитураты	300	500	500	10-50
Бензодиазепины	300	100	500	10-50
Метаболиты кокаина	300	1000	1000	10-100
Метадон	300	1000	200	10-100

**Таблица П-16. Терапевтические, токсические и летальные концентрации
лекарственных и химических веществ в крови**

Соединение	Концентрации, мг/л		
	Терапевтическая	Токсическая	Летальная
1	2	3	4
Ацетаминофен (парацетамол)	10-20	400	1500
Ацетазоламид (диамокс)	10-15		
Ацетогексамид (димелор)	21-56		
Ацетон		200-300	550
Аминофиллин (теофиллин)	20-100		
Амитриптилин	50-200	400	10-20
Амфетамин	20-30		2 г/л
Барбитураты:			
• Короткого действия	1	7	10
• Среднего действия	1	10-30	30
• Фенобарбитал	10	40-60	80-150
• Барбитал	10	60-80	100
Кофеин			100
Карбамазепин (тегретол)	2	8-10	
Четыреххлористый углерод		20-50	
Хлоралгидрат	10	100	250
Хлороформ		70-250	390
Хлордиазепоксид	1,0-3,0	5,5	20
Хлорпромазин (аминазин)	0,5	1-2	3-12
	0,04-0,3		

Хлорпротиксен	25	2-20 мкг/мл	0,25-0,5
Кодеин	0,59-1,4		10-20
Дезипрамин (норпрамин)	50-200мкг/л	5-10	57
Декстропропосифен (дарвон)	0,5-2,5	5-20	Более 5
Диазепам (сибазон)	1,7-2,1 мкг/л		320 мкг/л
Дигитоксин	0,6-1,3 мкг/л	2-9 мкг/л	
Дигоксин			
Дифенгидрамин (бенадрил)	5	10	
Дифенилгидантоин (дилантин)	5-22	50	100
Этанол		1,5 г/л	3,5 г/л
Этхлорвинол (плацидил)	5	20	150
Этилхлорид			400
Диэтиловый эфир	0,9-1,0 г/л		1,4 -1,89 г/л
Этиленгликоль		1,5 г/л	2-4 г/л
Ноксирон	0,2	10-80	30-100
Гидроморфон			0,1-0,3
Имипрамин	0,05-0,16	0,7	2
Изопропанол		3,4 г/л	
ЛСД		1-4 мкг/л	
Лидокаин	2	6	
Литий	4,2-8,3	13,9	13,9-34,7
Мепиридин (петидин)	600-650 мкг/л	5	30
Мепробамат	10	100	200
Метадон	480-860 мкг/л	2	4
Метамфетамин		5	40
Метанол		200	890
Метаквалон	5	10-30	30
Метиприлон (нолудар)	10	30-60	100
Морфин	0,1		0,05-4
Никотин		10	5-52
Норттриптилин	1,2-1,6 мкг/л	5	13

Паральдегид	50	200-400	500
Пентазоцин (тальвин)	0,14-0,16	2-5	10-20
Перфеназин (этаперазин)		1	
Фенциклидин		5	1
Примидон (гексамидин)	10	50-80	100
Прокаинамид	6	10	
Прохлорперазин (метеразин)		1	
Промазин (пропазин)		1	
Пропоксифен	50-200 мкг/л	5-20	57
Пропранолол	0,025-0,2		8-12
Хинидин	3-6	10	30-50
Ацетилсалициловая кислота	20-100	150-300	500
Стрихнин		2	9-12
Теofilлин	20-100		
Тиоридазин	1-1,5	10	20-80
Димедрол	0,06-0,14 мкг/мл	1,0-10,0 мкг/мл	9,2
Оксазепам (нозепам)	0,03-2,7 мкг/мл		
Нитразепам	0,04-0,12 мкг/мл	0,2 мкг/мл	2,9-5,0 мкг/мл

ПРИГОТОВЛЕНИЕ НЕКОТОРЫХ РЕАКТИВОВ

1. Бромная вода.

Этот реактив представляет собой насыщенный раствор брома в воде. В склянку с притертой пробкой вносят 3 г брома и 100 мл воды. Смесь интенсивно взбалтывают и оставляют на несколько часов для разделения слоев жидкостей. Верхний прозрачный слой жидкости сливают в склянку из оранжевого стекла с притертой пробкой. Реактив сохраняют в защищенном от света месте.

2. Бумага иодидкрахмальная.

Небольшое количество рисового или картофельного крахмала тщательно перемешивают с небольшим количеством воды. Полученную суспензию малыми порциями вливают в кипящую воду, перемешивают стеклянной палочкой и продолжают кипятить до получения прозрачного раствора. К охлажденному раствору крахмала прибавляют немного чистого иодида калия. Этим раствором пропитывают полоски фильтровальной бумаги, которые затем высушивают.

3. Бумага, пропитанная ацетатом свинца(II).

К 5%-му раствору ацетата свинца(II) прибавляют 5%-й раствор гидроксида натрия до растворения образующегося осадка. В полученный раствор на 1—2 мин погружают полоски фильтровальной бумаги, которые затем высушивают на воздухе.

4. Бумага, пропитанная бензидином.

Приготавливают раствор, содержащий 0,286 г ацетата меди(II) в 100 мл воды (раствор А), и насыщенный раствор ацетата бензидина. К 47,5 мл насыщенного раствора ацетата бензидина прибавляют 52,5 мл воды (раствор Б). Затем смешивают равные объемы растворов А и Б. В этой жидкости смачивают полоски фильтровальной бумаги, которые высушивают на воздухе.

5. Дитизон (раствор в хлороформе или в четыреххлористом углероде).

Дитизон (дифенилтиокарбазон) представляет собой кристаллы в виде тонких игл сине-черного цвета с фиолетовым оттенком. В воде он практически нерастворим. Легко растворяется в органических растворителях. В растворах дитизон проявляет способность к кето-енольной таутомерии.

Товарный дитизон может содержать примеси дифенилтиокарбадиазона (продукт окисления дитизона), дитизонатов некоторых металлов и других веществ. Окраска этих примесей мешает обнаружению ионов металлов с

помощью дитизона. Поэтому перед приготовлением раствора дитизона его подвергают очистке.

В 150 мл хлороформа или четыреххлористого углерода растворяют 0,2 г дитизона и через 5-10 мин фильтруют. Фильтрат собирают в делительную воронку вместимостью 500 мл, прибавляют 50 мл 3 М раствора аммиака и взбалтывают. При этом водный слой, содержащий аммонийную соль дитизона, приобретает желтую или оранжевую окраску, а хлороформный слой, в котором содержится дифенилтиокарбадиазон, – коричневую или красно-бурую окраску. Затем от хлороформного слоя отделяют водную фазу и взбалтывают ее с новыми порциями хлороформа до тех пор, пока водный слой не будет иметь неизменяющуюся желтую окраску. После этого отделяют водную фазу и к ней (при охлаждении льдом) прибавляют 2-3 г аскорбиновой кислоты и 2 М раствор серной кислоты до $\text{pH} = 3 \dots 4$. Выделившийся при этом дитизон из водной фазы несколько раз экстрагируют хлороформом (по 15 мл). Экстракцию дитизона новыми порциями хлороформа проводят до тех пор, пока последняя хлороформная вытяжка не перестанет окрашиваться в зеленый цвет. После этого хлороформные вытяжки соединяют и доводят их хлороформом до 200 мл. Этот раствор, содержащий 0,1 % дитизона, имеет зеленую окраску. Его сохраняют в холодном месте в склянке из темного стекла. На поверхность хлороформного раствора дитизона наносят слой 0,1М раствора серной кислоты толщиной 0,5 см.

6. Дихромат калия (раствор).

К 0,37 г дихромата калия прибавляют 15 мл воды. После растворения дихромата калия осторожно прибавляют 28 мл концентрированной серной кислоты. Раствор охлаждают и прибавляют воду до 65 мл.

7. Диэтилдитиокарбамат свинца(II) (раствор в хлороформе).

К 0,5 г ацетата свинца(II) прибавляют воду до его растворения. К полученному раствору прибавляют 25 мл 10 %-го раствора нитрата калия. Смесь этих растворов переносят в делительную воронку и прибавляют 50 мл 1 % -го раствора диэтилдитиокарбамата аммония (или натрия). Содержимое делительной воронки несколько раз взбалтывают с новыми порциями хлороформа (по 50 мл) до тех пор, пока осадок не растворится и не перейдет полностью из водной фазы в хлороформный слой. Полученные при этом хлороформные вытяжки соединяют, доводят хлороформом до 250 мл, фильтруют и применяют в качестве реактива.

8. Кобальтинитрит натрия (раствор).

В 50 мл воды растворяют 23 г нитрита натрия. К этому раствору прибавляют 3 г нитрата кобальта (III), 20 мл 5 М раствора уксусной кислоты, а затем воду до 100 мл. Полученный раствор оставляют на сутки, затем фильтруют. Реактив используют свежеприготовленным.

9. α -Нафтол (раствор).

В 40 %-м этиловом спирте растворяют 0,05 г α -нафтола, а затем объем жидкости доводят тем же спиртом до 100 мл.

10. β -Нафтол (раствор).

В 40 мл 10 %-го раствора гидроксида натрия растворяют 2 г β -нафтола и прибавляют воду до 100 мл. Этот раствор используют свежеприготовленным,

11. Пиридин свежеперегнанный.

В товарном пиридине могут быть примеси, мешающие обнаружению и количественному определению ряда веществ с помощью этого реактива. Для очистки пиридина от примесей применяется несколько способов. Приводим один из них. Пиридин в течение суток настаивают с гранулами гидроксида калия. После этого пиридин сливают в высушенную колбу аппарата для перегонки жидкостей. В эту колбу прибавляют оксид бария и отгоняют пиридин на глицериновой бане. Отогнанный пиридин сохраняют в склянках с притертой пробкой.

Известны и другие способы получения очищенного свежеперегнанного пиридина, описанные в ряде источников (см. например, А. Губен-Вейль. Методы органической химии: В 2-х т. – М.: Химия, 1967.-Т.2 1032 с.).

12. Пиридин-роданидный реактив.

Этот реактив представляет собой смесь равных объемов 50 %-го водного раствора пиридина и 20 %-го водного раствора роданида аммония.

13. Реактив Бушарда.

В 10-15 мл воды растворяют 2 г иодида калия. К полученному раствору прибавляют 1,27 г иода. После растворения иода прибавляют воду до 100 мл.

14. Реактив Вагнера.

В 10-15 мл воды растворяют 2 г иодида калия. К этому раствору прибавляют 1 г иода. После растворения иода прибавляют воду до 50 мл.

15. Реактив Грисса.

Для получения этого реактива готовят 2 раствора: 1 %-й раствор сульфаниловой кислоты в 30 %-м растворе уксусной кислоты (раствор А) и 0,1 %-й раствор α -нафтиламина в 30 %-м растворе уксусной кислоты (раствор Б).

Перед употреблением смешивают равные объемы растворов А и Б. Реактив применяется для обнаружения нитритов.

16. Реактив Драгендорфа.

В 20 мл азотной кислоты (пл. 1,18 г/мл) растворяют 8 г основного нитрата висмута (III). Полученный раствор вливают в раствор, содержащий 27,2 г иодида калия в 30 мл воды. Через несколько дней жидкость фильтруют и разбавляют водой до 100 мл.

17. Реактив Драгендорфа, модифицированный по Мунье.

В 10 мл ледяной уксусной кислоты растворяют 0,85 г основного нитрата висмута (III) и прибавляют 40 мл воды. К этой жидкости прибавляют раствор, содержащий 8 г иодида калия в 20 мл воды. Перед употреблением берут 1 мл указанного раствора, прибавляют к нему 2 мл ледяной уксусной кислоты и 10 мл воды.

18. Реактив Зонненшейна.

К раствору моногидрофосфата натрия прибавляют раствор молибдата аммония в азотной кислоте. Образовавшийся осадок отфильтровывают и растворяют в небольшом объеме раствора карбоната натрия. Раствор выпаривают досуха, сухой остаток прокаливают, а затем охлаждают. К остатку прибавляют десятикратное количество воды и азотную кислоту до растворения осадка.

19. Реактив Майера.

К 1,35 г хлорида ртути (II) прибавляют 20 мл 25 %-го раствора иодида калия. После растворения хлорида ртути (II) прибавляют воду до 100 мл.

20. Реактив Марки.

К 1 мл концентрированной серной кислоты прибавляют каплю формалина и охлаждают. Этот реактив используют свежеприготовленным.

21. Реактив Манделина.

К 0,01 г ванадата аммония прибавляют 2 мл концентрированной серной кислоты. Реактив должен быть свежеприготовленным.

22. Реактив Марме.

В горячем растворе, содержащем 10 г иодида калия в 30 мл воды, растворяют 5 г иодида кадмия. Полученный раствор смешивают с равным объемом насыщенного раствора иодида калия.

23. Реактив Миллона.

Этот реактив представляет собой смесь нитратов одно- и двухвалентной ртути, которая содержит примесь азотистой кислоты. Описано несколько способов приготовления реактива Миллона:

- а) 10 г нитрата ртути (I) растворяют в 8,5 мл концентрированной азотной кислоты. Полученный раствор разбавляют двойным объемом воды;
- б) 10 г металлической ртути растворяют в 15 мл концентрированной азотной кислоты и прибавляют 30 мл воды. Прозрачный раствор сливают и применяют в качестве реактива.

24. Реактив Несслера.

В 50 мл воды растворяют 50 г иодида калия. К этому раствору при постоянном перемешивании прибавляют насыщенный раствор хлорида ртути (II) (6 г хлорида ртути (II) в 100 мл воды) до появления устойчивого осадка иодида ртути (II). Затем прибавляют 200 мл 6 М раствора гидроксида калия и воду до 500 мл. Реактив сохраняют в темном месте.

25. Реактив Фелинга.

а) 34,66 г перекристаллизованного сульфата меди(II) растворяют в воде, подкисленной 2-3 каплями разбавленной серной кислоты, и прибавляют воду до 500 мл (раствор А). Затем к 173 г сегнетовой соли прибавляют 50 г гидроксида натрия и растворяют в 400 мл воды. Этот раствор доводят водой до 500 мл (раствор Б). Перед употреблением смешивают равные объемы растворов А и Б;

б) 7 г сульфата меди (II) растворяют в 100 мл воды. К этому раствору прибавляют раствор, содержащий 14 г гидроксида натрия и 36 г сегнетовой соли в 100 мл воды.

26. Реактив Форреста.

Смешивают 25 мл 0,2 %-го раствора дихромата калия с 25 мл 30 %-го раствора серной кислоты, прибавляют 25 мл 20 %-го раствора хлорной кислоты HClO_4 и 25 мл 50 %-го раствора азотной кислоты.

27. Реактив ФПН.

К 5 мл 5 %-го раствора хлорида железа (III) прибавляют 45 мл 20 %-го раствора хлорной кислоты и 50 мл 50 %-го раствора азотной кислоты.

28. Реактив Фреде.

К растертому в порошок молибдату аммония (или натрия) прибавляют концентрированную серную кислоту. Смесь интенсивно взбалтывают. Полученный насыщенный раствор молибденовой кислоты в

концентрированной серной кислоте сливают с осадка. Реактив используют свежеприготовленным. При стоянии реактив может изменять свою окраску.

29. Реактив Шейблера.

К 20 мл 25 %-го раствора вольфрамата натрия прибавляют 10 мл 25 %-го раствора фосфорной кислоты и хорошо перемешивают.

30. Реактив Эрдмана.

К 20 мл концентрированной серной кислоты прибавляют 10 капель 15 %-й азотной кислоты и взбалтывают.

31. Соль Мора (раствор).

К 0,1 г соли Мора прибавляют 0,5 мл 25 %-го раствора соляной кислоты, а затем воду до 100 мл. К 5 мл полученного раствора прибавляют 4 г хлорида аммония и воду до 100 мл.

32. Сульфаниловая кислота диазотированная.

В мерную колбу вместимостью 100 мл вносят 5 мл раствора сульфаниловой кислоты (4,5 г сульфаниловой кислоты и 45 мл концентрированной хлороводородной кислоты в 500 мл воды),

33. Тетрароданомеркурят (II) аммония.

Смешивают 5 г хлорида ртути (II) и 5 г роданида аммония. Полученную смесь растворяют в 60 мл воды.

34. Фосфорновольфрамовая кислота. 10 г вольфрамата натрия и 7 г моногидрофосфата натрия растворяют в 50 мл воды и подкисляют азотной кислотой.

35. Фосфатный буферный раствор (рН = 7,38).

Для приготовления этого раствора применяют моногидрофосфат натрия и дигидрофосфат калия.

В одной колбе в литре дистиллированной воды растворяют 11,876 г моногидрофосфата натрия. В другой колбе в одном литре дистиллированной воды растворяют 9,078 г дигидрофосфата калия. В мерную колбу вместимостью 500 мл вносят 20 мл раствора моногидрофосфата натрия и 5 мл раствора дигидрофосфата калия, а затем прибавляют дистиллированную воду до метки.

36. Фуксинсернистая кислота (раствор).

а) 0,2 г химически чистого основного фуксина растворяют в 120 мл горячей воды. После охлаждения раствора к нему прибавляют 6 г безводного сульфита натрия, растворенного в 20 мл воды, и 4 мл соляной кислоты (пл. 1,18 г/мл). Затем жидкость доводят водой до 200 мл и фильтруют.

Профильтрованную жидкость переносят в склянку из темного стекла с притертой пробкой. Реактив должен быть бесцветным или слабо-желтоватого цвета;

б) через 0,1 % раствор фуксина пропускают ток оксида серы (IV) до обесцвечивания жидкости.

37. Хлорид олова (II) (раствор).

К 5,65 г хлорида олова (II) прибавляют 2 мл концентрированной соляной кислоты (пл. 1,18 г/мл) и нагревают на водяной бане (80 °C) до растворения соли. Раствор охлаждают и прибавляют воду до 100 мл.

38. Хлорная вода.

Реактив представляет собой насыщенный раствор хлора в воде. Хлорную воду получают пропусканием тока хлора через воду. Склянки наполняют хлорной водой почти доверху и сохраняют в прохладном, защищенном от света месте.

39. Хлорцинкиод.

Растворяют 2 г хлорида цинка в 10 мл воды (раствор А). В другой склянке растворяют 2,1 г иодида калия в 5 мл воды. В полученной жидкости растворяют 0,1 г дважды сублимированного иода (раствор Б). К раствору А прибавляют по каплям при перемешивании раствор Б. К смеси растворов А и Б прибавляют несколько кристаллов дважды сублимированного иода. Через сутки прозрачную жидкость переносят в склянку из оранжевого стекла.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ.....	3
ПЯТЫЙ КУРС. ДЕВЯТЫЙ СЕМЕСТР.....	5
РАЗДЕЛ 1. Вещества, изолируемые полярными растворителями (Лекарственные и наркотические вещества).....	6
Занятие № 1. Основные закономерности поведения токсических веществ в организме.	7
Занятие № 2. Острые отравления, токсикокинетика чужеродных соединений и основные диагностические мероприятия при острых отравлениях	7
Занятие № 3. Группа веществ, изолируемых полярными растворителями.....	8
Занятие № 4. Изолирование и реакции качественного обнаружения лекарственных веществ кислотного и слабоосновного характера.....	9
Методики выполнения реакций обнаружения лекарственных веществ кислотного и слабоосновного характера.....	13
Занятие № 5. Изолирование и реакции обнаружения лекарственных веществ основного характера.....	18
Методики выполнения реакций обнаружения лекарственных веществ основного характера.....	21
Занятие № 6. Изолирование, методы обнаружения, количественного определения и метаболизм производных 1,4- бензодиазепина.....	27
Занятие № 7. Решение ситуационных задач по теме: «Лекарственные вещества, изолируемые полярными растворителями».....	29
Занятие № 8. Изолирование и обнаружение лекарственных веществ кислотного характера (решение практической задачи).....	30
Занятие № 9. Исследование экстракта на лекарственные вещества основного характера (продолжение решения задачи).....	31
Занятие № 10. Составление заключения эксперта по результатам определения лекарственных веществ в биологическом материале.....	31
Занятие № 11. Лекарственные вещества, изолируемые полярными растворителями (коллоквиум).....	32
Занятие № 12. Направленный анализ лекарственных веществ в биологических жидкостях методом ТСХ-скрининга.....	33
Занятие № 13. Количественное определение лекарственных веществ, изолируемых из биологических жидкостей экстракцией органическими растворителями	38
РАЗДЕЛ 2. Вещества, изолируемые органическими растворителями.....	48

Занятие № 14. Изолирование, обнаружение, количественное определение и метаболизм пестицидов.....	49
РАЗДЕЛ 3. Современные методы химико-токсикологического анализа.....	51
Занятие № 15. Современные методы, применяемые при исследовании биологического материала и объектов окружающей среды.....	52
Занятие № 16. Экзамен по практическим навыкам.....	65
ВОПРОСЫ К ЭКЗАМЕНУ ПО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ.....	67
ЛИТЕРАТУРА.....	73
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	74
Классификация наркотических средств.....	75
Биохимические показатели крови и мочи.....	76
Структурные формулы некоторых барбитуратов.....	78
Схемы методов изолирования токсических веществ.....	81
Микрокристаллоскопические реакции лекарственных веществ с реагентами.....	96
Цветные реакции некоторых алкалоидов с реагентами.....	108
Фармакологические пробы на атропин, стрихнин и никотин.....	109
Образец оформления заключения эксперта.....	110
Зависимость экстракции алкалоидов от pH и природы экстрагента.....	118
Чувствительность реакций с общеалкалоидными осадительными реактивами.....	122
Структурные формулы производных бензодиазепина.....	124
Цвет зон поглощения аминобензофенонов.....	131
Фармакокинетические характеристики некоторых веществ, имеющих токсикологическое значение.....	133
Миксотропная серия растворителей.....	151
Проявители для ТСХ.....	152
Значения коэффициентов подвижности некоторых лекарственных веществ основного характера на пластинах «Силуфол» и ВЭТСХ.....	156
Сравнительные значения коэффициентов подвижности некоторых веществ кислотного и основного характера, полученные на пластинах «Сорбфил» и ВЭТСХ.....	157
Чувствительность некоторых методов определения наркотических средств в моче.....	160

Терапевтические, токсические и летальные концентрации некоторых лекарственных и химических веществ в крови.....	161
Приготовление некоторых реактивов.....	164
Оглавление.....	171

Учебное издание

ЖЕБЕНТЯЕВ Александр Ильич

**ЛАБОРАТОРНОЕ РУКОВОДСТВО
ПО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ХИМИИ
часть 2**

Пособие

Редактор Жебентяев А.И.

Компьютерная верстка Жебентяев А.И.

Корректор Жебентяев А.И.

Подписано в печать _____ Формат бумаги 60х84 1/16.

Бумага типографская №2. Ризография. Усл. печ. л. _____

Уч.-изд.л. _____ Тираж _____. Заказ _____

Издатель и полиграфическое исполнение:

УО «Витебский государственный

медицинский университет»

ЛИ № 02330/453 от 30.12.13 г.

Пр-т Фрунзе 27, 210023, г. Витебск.